

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
"УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ"

*На правах рукописи*

КАЮМОВА

Гюзелия Хатыбулловна

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКОВЫХ  
ФАКТОРОВ РОСТА И ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ  
СИНДРОМЕ

14.01.04 - Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Разин Владимир Александрович

Ульяновск - 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	12
1.1.Эпидемиология и гендерное детерминирование при остром коронарном синдроме .....	12
1.2.Регистр острого коронарного синдрома и прогностические модели исхода заболевания.....	15
1.3.Современные биохимические маркеры некроза миокарда и новые проспективные стратификационные факторы риска острого коронарного синдрома.....	17
1.4.Ассоциированный с беременностью протеин плазмы - А - фактор повреждения при остром коронарном синдроме.....	21
1.5. Инсулиноподобный фактор роста 1 - фактор роста и репарации при остром коронарном синдроме.....	25
1.6.Сателлитное взаимодействие и совокупное значение ассоциированного с беременностью протеина плазмы-А и инсулиноподобного фактора роста -1 в атеротромботическом процессе.....	31
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	33
2.1. Дизайн исследования. Этапы исследования.....	33
2.2.2.Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп.....	34
2.3. Методы исследования.....	42
2.3.1.Методы функциональной диагностики острого коронарного синдрома.....	42
2.3.2.Методы ультразвукового исследования пациентов с острым коронарным синдромом.....	43
2.3.3.Методы лабораторной диагностики острого коронарного синдрома.....	47

2.4.Методы стратификации риска острого коронарного синдрома.....	51
2.5.Методы статистического анализа.....	52
2.6.Этичность исследования.....	53
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>54</b>
3.1.Диагностическое значение уровней плазменных концентраций ассоциированного с беременностью протеина плазмы-А и инсулиноподобного фактора роста-1 при остром коронарном синдроме...	54
3.2.Медико-биологические исследования ассоциированного с беременностью протеина плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1 у пациентов с острым коронарным синдромом.....	60
3.3.Корреляция уровней плазменных концентраций ассоциированного с беременностью протеина плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1 с маркерами острого коронарного синдрома.....	75
3.4.Прогностическое значение уровней плазменных концентраций ассоциированного с беременностью протеина плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1 у пациентов с острым коронарным синдромом.....	82
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>98</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>111</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>113</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>114</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>116</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по настоящее время остается глобальной медико - социальной проблемой во всем мире. Эпидемиология коронарной патологии охватывает, как трудоспособное молодое население, так и население пожилого, старческого возрастов. В 2000 году А.Д. Dobson в докладе «Раса против времени: проблема сердечно - сосудистых заболеваний в странах с развивающейся экономикой» сравнивает роль сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ) в структуре смертности в 5 странах с разными экономическими уровнями: в течение 30 лет увеличение смертности населения трудоспособного возраста (35-64 лет) и увеличение количества потерянных продуктивных лет жизни [67].

Прогноз А.Д. Dobson сбывается во всех странах мира по объяснимым причинам: демографический рост развивающихся стран и регресс населения в странах с высоким уровнем дохода на фоне всеобщего распространения факторов риска неинфекционных заболеваний, таких как сахарный диабет, дисметаболический синдром, ожирение и атеросклероз [67].

В борьбе по снижению смертности от инфаркта миокарда (ИМ) острый коронарный синдром (ОКС) явился наиболее распространенным диагнозом в России, так как стратегия гипердиагностирования ОКС методически способствует снижению случаев исхода в инфаркт миокарда и летальности от него. Таким образом, на долю ИМ приходится около 40% всех случаев ОКС [17].

Другим качественным способом стратификации риска смерти и инфаркта является тщательный анализ прогноза ОКС. Учитывая высокую распространенность ИБС и связанной с ней смертность от ИМ, профилактика фатальных и нефатальных инфарктов остается актуальной клинической проблемой. Установлено, что смертность в течение года среди больных со стабильными формами ИБС составляет

1 - 3%, а частота нефатальных событий 1-2% [142].

Риск летального исхода у пациентов с ОКС значительно выше, и поэтому в каждом конкретном случае стратификация риска требует индивидуального подхода и целесообразности выявления пациентов, нуждающихся в более интенсивной терапии [98].

В повседневной практике врача оценка стратификационного риска ОКС проводится по шкалам и таблицам TIMI, PURSUIT, GRACE и GUSTO. Все они отличаются хорошей прогностической точностью в отношении риска смерти и ИМ в течение 1 года, в связи с чем могут быть полезны для определения пациентов, которые получают наибольшие преимущества, включая раннюю реваскуляризацию коронарных сосудов [63,65, 110].

Поэтому наиболее актуальны исследования новых маркеров ОКС, которые отвечали бы не только современным требованиям специфичности и доступности, но и способствовали бы диагностированию заболевания в первые клинические часы и прогнозировали бы исход, как в период госпитализации, так и после выписки из стационара.

В настоящее время особый интерес обращен к медиаторам воспаления, участвующим в атеротромботическом процессе сосудистой стенки. На примере философического тезиса «От разрушения к созиданию», который неоднократно демонстрировался в социальных и фундаментальных процессах жизни, исследования атеросклероза привело к открытию новых маркеров воспаления, отражающих диссонанс и единство взаимодействия при разрушении и репарации поврежденной атеросклеротической бляшки при ОКС.

Исследование факторов роста и повреждения при ОКС явило возможным открытие нового полярного тандема из белков - ассоциированный с беременностью протеин плазмы - А (РАРР-А) и инсулиноподобный фактор роста - 1 (IGF-I).

РАРР-А и IGF-I при ОКС не только передают патогенез атеротромботического

процесса в сосудистой стенке, но и сочетаются с правилами дифференциального диагноза и обладают способностью прогнозировать исход заболевания.

### **Цель исследования**

Целью настоящего исследования является изучение диагностического и прогностического значений белковых факторов роста и повреждения, ассоциированного с беременностью протеина плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1, у пациентов с острым коронарным синдромом.

### **Задачи исследования**

В соответствии с поставленной целью исследования были определены следующие задачи:

1. Изучить плазменные концентрации ассоциированного с беременностью протеина плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1 у пациентов с острым коронарным синдромом.
2. Определить диагностическое значение плазменных концентраций ассоциированного с беременностью протеина плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1 при остром коронарном синдроме.
3. Определить прогностическое значение плазменных концентраций ассоциированного с беременностью протеина плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1 при остром коронарном синдроме.

### **Научная новизна работы**

1. Впервые в Российской Федерации проведено рандомизированное совместное исследование плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I у пациентов с острым коронарным синдромом, по результатам которого выявлено диагностическое, прогностическое значение белков при острой коронарной

патологии.

2. Впервые в Российской Федерации определены референтные значения плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I при исходе острого коронарного синдрома в инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию.

3. Впервые в Российской Федерации настоящее исследование определяет, что уровни плазменной концентрации PAPP-A обладают способностью прогнозировать летальность от инфаркта миокарда в период госпитализации.

4. Впервые в Российской Федерации настоящее исследование открывает прогностическое свойства IGF-I при остром коронарном синдроме: уровни плазменных концентраций IGF-I обладают способностью прогнозировать вероятность летального исхода от инфаркта миокарда в более отдаленный период после острой коронарной патологии.

5. Впервые в Российской Федерации разработан и представлен патент. «Способ прогнозирования летальности у пациентов с инфарктом миокарда» RU 2 646490 С1. МПК А61В 5/0205 (2006.01), G01N33/50 (2006.01): способ прогнозирования летальности у пациентов с ИМ, который заключается в определении концентрации белковых факторов в плазме крови в первые 24 часа острой коронарной патологии и при плазменной концентрации PAPP-A более 20 мМЕ/л наблюдается негативный прогноз госпитальной летальности, а снижение уровня IGF-I менее 150 нг/мл у пациентов с инфарктом миокарда является неблагоприятным прогностическим фактором полугодовой летальности.

### **Теоретическая значимость результатов исследования**

Результаты данного исследования создадут теоретическую основу для дальнейшего изучения нового полярного тандема из белков - ассоциированный с беременностью протеин плазмы - А и инсулиноподобный фактор роста - 1 у пациентов с острым коронарным синдромом. Выявление диагностических и

прогностических свойств ассоциированного с беременностью протеин плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1 при острой коронарной патологии создаст теоретические предпосылки для изменения концепции диагностирования и терапии коронарной патологии.

### **Практическая значимость результатов исследования**

Определение плазменных концентраций IGF-I, PAPP-A у пациентов с ОКС в неотложной кардиологии позволит врачу диагностировать ИМ в первые часы заболевания; определить прогноз летального исхода и перспективы выживаемости в период госпитализации, а также в более отдаленный период после острого коронарного события.

### **Внедрение результатов исследования**

Методы исследования плазменных концентраций IGF-I и PAPP-A при ОКС внедрены в практическую деятельность ГУЗ «Областной кардиологический диспансер» и многопрофильной больницы ООО «ВМ Клиник» города Ульяновска. Ряд выводов используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета.

На основании проведенного исследования разработан и получен патент на изобретение: пат. 2646490Рос. Федерация, МПК А61В 5/0205, G01N33/50. Способ прогнозирования летальности у пациентов с инфарктом миокарда / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин; ФГБОУ ВО УЛГУ. - №2016137188; заявл.16.09.16; опубл. 05.03.10. Бюл.№7.



### **Положения, выносимые на защиту**

1. Изменения плазменных концентраций IGF-I и PAPP-A альтерируются острым коронарным синдромом.
2. Плазменные концентрации IGF-I и PAPP-A диагностируют инфаркт миокарда в ранние клинические часы острого коронарного синдрома.
3. Уровни плазменных концентраций IGF-I и PAPP-A при остром коронарном синдроме обладают прогностическим значением, определяющим риск инфаркта миокарда и смерти от него как в период госпитализации, а также в более отдаленный период после острого коронарного события.

### **Апробация результатов исследования**

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием современных экспериментальных методов исследования и интерпретацией полученных данных с учетом развитых к настоящему моменту представлений о методах и способах диагностирования и лечения ОКС, прогнозирования исхода заболевания.

Апробация диссертации проведена на межкафедральном совещании кафедр факультетской терапии, пропедевтики внутренних болезней, госпитальной терапии, терапии и профессиональных болезней медицинского факультета, кафедры семейной медицины института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета.

Результаты доложены на Международных и Всероссийских конференциях: Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция к 70-летию Российского кардиологического научно-производственного комплекса, 55 ежегодная сессия (Москва, 2015); Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы (Самара, 2016); Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и 4-го Международного форума молодых кардиологов РКО (Рязань,

2016); V Международный форум кардиологов и терапевтов (Москва, 2016); 4-й Международный образовательный форум «Российские дни сердца» (г. Санкт-Петербург, 2016 г.); VII Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2016); Anitschkow Days Symposium of the International Atherosclerosis Society (St. Petersburg, Russia, 2016); Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса «Кардиология 2016: вызовы и пути решения» (Екатеринбург, 2016); Медико-физиологические проблемы экологии человека. Материалы VI Всероссийской конференции с международным участием (Ульяновск, 2016); Материалы V Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (г. Самара, 2016 г.); XXII International Society for Heart Research World Congress (Buenos Aires, 2016); Межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов (Ульяновск, 2016); Конгресс сердечная недостаточность 2016. (Москва, 2016); VI Международный форум кардиологов и терапевтов (Ульяновск, 2017); V Международный образовательный форум «Российские дни сердца» (Москва, 2017); VIII международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIV ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2017).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 46 научных работ, в том числе 10 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных исследований.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами и 29 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследований, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 186 источников, из них - 58 отечественных и 128 иностранных авторов.

### **Личный вклад автора**

В диссертации представлены результаты исследований, выполненных самим автором или под его непосредственным руководством. Личный вклад автора заключается в постановке задач исследования, разработке экспериментальных и теоретических методов их решения, в обработке, анализе, обобщении полученных результатов и формулировке выводов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология и гендерное детерминирование при остром коронарном синдроме

ОКС - комплекс симптомов, отражающий состояние острой ишемии миокарда и включающий острый инфаркт миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST, НС, и внезапную сердечную смерть. Морфологическими, ангиоскопическими и лабораторными исследованиями доказано, что в основе клинической картины НС и ИМ лежит единый патофизиологический механизм деструкции атеросклеротической бляшки коронарной артерии с различной степенью тромбообразования и высотой окклюзии.

Термин ОКС ограничен временными рамками в 24 часа, при наличии положительных результатов - диагностически значимого повышения кардиоспецифических маркеров устанавливается диагноз ИМ, а при отсутствии - НС.

Во всем мире распространенность ОКС составляет 3 на 1000 населения [175]. Базовой по возрастной группой ИБС являются пациенты 40-50 лет и старше, нередко случаи ИМ в возрасте до 30 лет [53].

Статистические исследования D. Mozaffarian в 2015 году (Американская Ассоциация сердечных заболеваний, American Heart Association) выявили и подтвердили не только мультифакториальный характер ИБС, но и факт омоложения заболевания. По данным автора идеальное здоровье сердечно-сосудистой системы у детей выявляется менее 1%, а детей с нарушенным типом питания, активным и пассивным курением более 80%. Нарушения липидного, углеводного обмена веществ и ожирение у детей приводят к ранним случаям ИБС в более молодом возрасте [117].

Данные Российского научно-кардиологического центра свидетельствуют, что в

Российской Федерации за последние 14 лет возросла смертность от ССЗ среди людей в возрасте от 20 до 24 лет на 82 %, а среди 30-35 летних на 63 % за тот же период [49].

Анализируя распространенность ИБС среди населения, следует отметить гендерные свойства заболевания, которые неоднозначны и требуют дальнейшего изучения.

В начале 21 века мужской гендерный стереотип был представлен как один из основных стратификационных факторов [44]. За последнее десятилетие гендерные свойства ИБС не определяются и показатели заболеваемости среди мужчин и женщин сравниваются. Исследования К. Sharma в 2013 году выявили коронарно - гендерные особенности у женщин Персидского залива, определено доминирование феминной смертности от ИМ [169]. В 2009 году I. Van Dis указывает на приоритет факторов риска: у женщин с ИБС чаще встречается ожирение и возраст заболеваемости старше на 10 лет [76].

В исследованиях А. Shehab от 2012 года у женщин с ИБС более низкая приверженность к терапии, они реже получали интервенционные методы кардиоваскулярной терапии и, в целом, имели более высокий нескорректированный риск смерти как в стационаре, так на амбулаторном этапе [83,112].

Госпитальная летальность ОКС в индустриальных странах Европы и Америки составляет 5-7%, а годовой летальный прогноз после перенесенного ИМ до 4-6%. В Российской Федерации госпитальная летальность ОКС составляет 15-16% [48].

Наиболее высокий риск летальности в первый час заболевания - 20% случаев ИМ, в первые сутки ОКС - до 80%. Негативный прогноз ИМ выше у пациентов старшей возрастной группы: у лиц старше 65 лет летальность в течение первого месяца после развития ИМ составляет около 20%, а в течение первого года - 35-40% [48].

Распространенный показатель «потерянные годы потенциальной жизни» при

ИБС определяет потерю от 700 до 900 тыс. лет в трудоспособном возрасте. В РФ ежегодно теряется 100-120 тыс. лет потенциально активной жизни; 90% потерянных лет обусловлены смертью мужчин, у которых средний возраст наступления смерти от ИМ меньше, чем у женщин. Ежегодный экономический ущерб, ассоциированный с ОКС, составляет 75 млрд руб. [48].

Госпитальная летальность у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST выше, чем у больных ОКС без подъема сегмента ST и составляет 7% и 3-5%, соответственно. Однако через 6 месяцев смертность сопоставима - 12 и 13%, соответственно [19,162,178].

В отдаленном периоде смертность у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST превышала таковую у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST. Исследования С. Terkelsen в 2005 году выявили, что через 4 года летальность у пациентов ОКС без подъема сегмента ST в 2 раза выше, чем у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST [143].

Выбор метода терапии пациентов с ОКС - важный стратификационный фактор прогноза. Реваскуляризация миокарда у пациентов с ОКС обладает лучшими результатами, чем консервативная терапия. В исследованиях FRISC-2 (Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease) и TACTICS-TIMI 18 (Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban) ранняя инвазивная стратегия при ОКС была связана со снижением риска смерти, ИМ или повторных госпитализаций по поводу ОКС [59, 65, 105,181].

PCAT-2 (The Pharmacy College Admission Test) - анализ эффективности ангиопластики и тромболитика при ОКС с подъемом сегмента ST показал одинаковую пользу первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), в сравнении с тромболитиком [160].

## **1.2. Регистр острого коронарного синдрома и прогностические модели исхода заболевания**

В неотложной кардиологии стратегия лечения - основополагающая задача, которая может влиять на исход заболевания. Некорректно расставленные акценты лабораторного и инструментального исследования могут привести к ошибочному клиническому анализу и ухудшению прогноза ОКС.

Создание и внедрение в клиническую практику методов лечения и лекарственных препаратов, способных повлиять на исходы заболевания и показатели летальности является целью современной медицинской науки [171]. На доклиническом этапе эффективность методов проверяется с помощью рандомизированных клинических исследований, которые являются «золотым стандартом» доказательной медицины [21,41,45].

В «обратной связи» для контроля и оценки лечения пациентов с ОКС из реальной клинической практики, исходов заболеваний в течение ближайших нескольких лет разрабатываются научные аналитические программы – регистры, которые носят исключительно наблюдательный характер и направлены на получение predetermined научной, клинической или организационно-методической цели, в том числе определение прогноза заболевания. Регистры ОКС в медицинской практике уже более 30 лет и активно внедряются в регионах Российской Федерации, в странах Европы и США [7, 8, 23,114].

В 2016 году координационным советом Европейского общества кардиологов инициированы два крупнейших международных регистра: «Регистр острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST» (Acute Coronary Syndrome STEMI Registry) и «Долгосрочный регистр сердечно-сосудистых заболеваний» (Chronic Ischemic Cardiovascular Disease (CICD) Long-Term Registry). В каждое исследование планируется включение до 15 000 пациентов более чем в 35 странах, в том числе и в Российской Федерации [58].

Наиболее значимый регистр острого коронарного синдрома - GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [42]. Регистр GRACE - самая распространенная международная наблюдательная база данных ОКС. В регистре GRACE приняли участие 247 стационаров из 30 стран, и было включено более 100 тыс. пациентов. В период с 2000 по 2011 гг. по результатам GRACE опубликовано более 100 статей - от общих характеристик пациентов ОКС, обзора лечения и исходов заболевания [109] до оценки связи социально-экономического кризиса со смертностью [170].

Данные регистра GRACE явились основой формирования рекомендаций по лечению ОКС, рекомендации ACC/AHA (Американский колледж кардиологии/Американское общество сердца) по лечению ОКС без подъема ST [64] применяют анализ GRACE причин несвоевременной госпитализации [103], специфичность терапии в разных возрастных группах [110] и временных трендов в исходах ОКС [89].

Рекомендации ЕКО по терапии ОКС с подъемом сегмента ST [136] данные из GRACE демонстрируют взаимосвязь между отсрочкой реперфузионной терапии и смертностью выполнением инвазивных процедур у пациентов разной степени риска [148,149] и использованием реперфузионной терапии в клинической практике [107,176].

Значимость регистра GRACE в лечении пациентов с ОКС неоспорима, но и создание по его результатам модели оценки риска неблагоприятных исходов, прогностическая шкала GRACE, является важным событием в неотложной кардиологии [108].

Практичные электронные программы позволяют в короткий период времени рассчитать прогноз и исход заболевания ОКС.



### **1.3. Современные биохимические маркеры некроза миокарда и новые перспективные стратификационные факторы риска острого коронарного синдрома**

Существующие международные и российские рекомендации и руководства, разработанные рабочими группами экспертов Европейского общества кардиологов (ЕОК), Российского кардиологического общества (РКО), по диагностике и лечению различных сердечно-сосудистых заболеваний включают стандартные подходы к проведению лабораторных исследований с указанием класса и уровня доказательности [43,54,108].

Таким образом, диагноз ИМ основывается на четырех базисных постулатах: клиническая картина, данные электрокардиографии (ЭКГ), выявление гиперферментемии (повышенной концентрации миокардиальных маркеров) и ультразвуковое исследование сердца. Диагноз ИМ считается достоверным в случае, если два из трех названных диагностических критериев являются бесспорными и однозначно трактуемыми.

Однако, при детальном изучении приведенных базисов выявляются ложные критерии оценки диагноза ОКС, которые могут привести к необратимым последствиям лечения и исхода заболевания. В частности, малоинформативная диагностика ЭКГ у пациентов с повторными ИМ, в первые часы ОКС, а также на фоне сопутствующей патологии. Метод анализа миокардиальных ферментов, срочных изменений на ЭКГ крайне подходит для раннего диагностирования ИМ и целенаправленного отбора пациентов с ОКС на этап ЧКВ и тромболитической терапии [14,44,137].

Гиперферментемия - лабораторный анализ ИМ, в основе которого резорбционно-некротический синдром (РНКС) с явлением асептического некроза: в результате деструкции цитоплазматических мембран кардиомиоцитов ферменты, локализующиеся в цитоплазме, поступают в плазму крови со скоростью, зависящей

в первую очередь от размера молекул. Анализ концентрации белков миокарда в сыворотке крови зависит также от скорости их элиминации из кровотока: небольшие молекулы, например миоглобин, выводятся очень быстро, а структуры большей молекулярной массы, такие как лактатдегидрогеназа, медленнее. Исследования биохимической кинетики белков выявили клиническое значение каждого.

Известные ферменты «быстрого реагирования» - миоглобин, тропонины Т и I, изофермент креатинкиназа МВ фракция (МВ-КФК) и суммарная креатинкиназа (КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) составляют стандарт оказания медицинской помощи при ОКС.

Миоглобин - мышечный белок при повреждении миокарда повышается уже через 1-2 часа в 10 раз и более (максимум повышения через 4-8 часов). Нормализация происходит к концу первых суток ИМ.

Изофермент МВ-КФК отмечен в высоких концентрациях в миокарде и в небольших - в скелетных мышцах. С целью верификации ИМ следует проводить анализ МВ-КФК три раза с интервалом 8 часов. Ложноположительные результаты МВ-КФК возможны на фоне сопутствующего повреждения скелетных мышц или мозга.

Уровни суммарной КФК повышаются через 4-6 часов, а нормализуются на 4-й день. КФК содержится не только в сердце, но и в скелете, мышцах, мозге, потому рост ее может быть обусловлен травмами или болезнями мышц (полимиозит, миопатия); катетеризацией сердца; миокардитом; электроимпульсной терапией; длительной иммобилизацией; шоком или алкогольной интоксикацией.

Радикальным методом верификации ИС от ИМ является тропонин, который в сравнении с другими кардиальными маркерами обладает высокой чувствительностью.

В 1948 году К. Bailey впервые выделил тропонин из мышечной ткани и показал его активность, похожую на тропомиозин [73]. S. Ebashi в 1965 году доказал

наличие белковой структуры у тропонина [95,96]. Открытие и исследования тропонина явилось новой эрой молекулярной биологии и нашло практическое применение в кардиологии. В настоящее время известны три поколения тропонинов.

Тропонины 2 поколения T и I, самые распространенные диагностические тесты, первый пик роста которых определяется через 2-3 часов с максимумом через 8-10 часов от начала клинической картины ОКС, и высокие уровни сохраняются на протяжении 4-7 дней заболевания. Для верификации диагноза ИМ достаточно двух исследований тропонина - в начале ангинозного приступа и через 12 часов.

В каждом случае применения ферментов «быстрого реагирования» следует учитывать недостижимость или несовершенство полученного результата.

Во-первых, относительно тропонинов, концентрация которого пропорциональна размерам мионекроза, поэтому возможность раннего выявления ИМ зависит от чувствительности тропонинового теста. Если чувствительность низкая, то такой тест выявляет только обширные, тяжелые ИМ, и не выявляет ИМ, находящиеся в начальной стадии развития (в особенности, при ИМ без элевации ST сегмента) и не диагностируемые с помощью ЭКГ. Чем ниже чувствительность тропонинового теста, тем больше «тропонин-отрицательных» результатов он дает. Например, тропонины 1 поколения представляют собой только качественные тесты и требуют повторного от 4 – до 8 кратного анализа в течении 24 часов.

В настоящее время, разработанные высокочувствительные тесты (hscTn - high sensitive - высокочувствительный - англ.) способны с высокой точностью определять концентрации тропонинов в нанокolicествах и выявлять их у здоровых лиц, что в свою очередь породило проблему «тропонин-отрицательных» больше нет [4,5, 118,129].

Во-вторых, применение ферментов «быстрого реагирования» не исключает другие причины гиперферментемии в рамках РНКС в целом и не представляет

возможным прогноз летальности и вероятность повторных сосудистых атак в будущем.

В виду изложенного, актуальные исследования новых маркеров ОКС, которые отвечали бы современным требованиям специфичности, полизадачности, определяли бы не только диагностическую проблему, но и требованиям модели прогнозирования исхода заболевания в период госпитализации и после выписки из стационара.

Исследования патогенеза и клинической картины ОКС показали, что диагностический поиск на этапе предшествования некротических изменений в миокарде, может способствовать комплиментарности прогноза и лечения заболевания. Исключив диагностический поиск в рамках РНКС, не отвечающего всем требованиям полизадачности диагностического процесса ОКС, на первый план выступают новые биохимические маркеры, как производные сосудистого асептического воспаления.

Известно, что патогенез ОКС представлен воспалительным процессом, который способствует прогрессированию атеросклероза от стадии формирования атеросклеротической бляшки до развития деструктивных изменений и тромбообразования. При этом степень активности сосудистого воспаления - это наиболее важная характеристика деструктивных изменений в атеросклеротической бляшке, чем выше медиаторы воспаления, тем активнее эмиграция клеточных элементов в участки воспаления и деструкции [55].

В связи с этим выявление новых факторов - трансммиттеров воспаления, которые отражали бы степень активности процесса, и непосредственно определяли прогноз исхода ОКС - это целенаправленная работа по поиску и изучения новых маркеров ОКС.

В клинической лабораторной практике появились новые маркеры атеросклероза, в частности, исследования плазмы крови на маркеры,

характеризующие активность сосудистого воспаления - С-реактивный белок (СРБ), молекулы сосудистой и внутриклеточной адгезии (sVCAM-1, sICAM-1), интерлейкин-6, фибриноген; маркеры неангиогенеза (плацентарный фактор роста, placental growth factor, PLGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) и эндогенной деструкции (ассоциированный с беременностью протеин плазмы А, pregnancy-associated plasma protein А, PAPP-A).

Наиболее изученным маркером системного воспаления является гумаральный фактор крови С-реактивный белок, клиническое применение которого распространено в практике. Другие маркеры воспаления, такие как интерлейкин-6, sVCAM-1 находятся на стадии клинических исследований. На сегодняшний день наиболее перспективным маркером повреждения атеросклеротической бляшки является PAPP-A, а маркером сосудистой репарации - IGF-1.

#### **1.4. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы - А - фактор повреждения при остром коронарном синдроме**

Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А (PAPP-A) был открыт Т. Lin в 1974 году в плазме крови беременной женщины. Т. Lin выделил из ретроплацентарной сыворотки крови группу белков, получивших названия: белки, ассоциированные с беременностью А, В, С и D. В дальнейшем исследования PAPP-A показали, что белок продуцируется плацентой, клетками синцитиотрофобластами и с увеличением срока беременности его секреция растет [80,155].

В последующем было доказано, что PAPP-A является специфичным ранним биохимическим маркером трисомии по хромосоме 21, и уже более трех десятилетий является скринингом синдрома Дауна в акушерской практике [91,151, 184].

Изучение PAPP-A не ограничилось областью перинатальной патологии. Особое место PAPP-A отведено в неотложной кардиологии.

Современные биохимические знания о PAPP-A представляют белок, как

цинксодержащую матриксную металлопротеиназу, невысокий постоянный уровень экспрессии которого обнаруживается с использованием mRNA-гибридизационных методов во многих типах тканей (как репродуктивных, так и непродуктивных), в том числе в почках, в толстом кишечнике и в клетках костного мозга [163].

В моноцитах периферической крови человека экспрессия м-РНК RAPP-A может быть стимулирована СРБ, фактором некроза опухоли-а (ФНО-а) и провоспалительными цитокинами, что приводит к повышению уровня RAPP-A в плазме крови больных ОКС. Уровень экспрессии м-РНК RAPP-A повышался в моноцитах через 2 часа и достигал максимума через 24 часа после стимуляции СРБ. После стимуляции ФНО-а уровень экспрессии м-РНК RAPP-A быстро повышался, достигал максимума в течение 2 часов и оставался высоким в течение 24 часов [133].

В исследованиях васкулопатии трансплантата выявлена корреляция средней силы уровня RAPP-A с концентрацией СРБ ( $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ) [2].

В плазме крови RAPP-A циркулирует в виде гетеро - тетрамерного комплекса, состоящего из двух субъединиц, ковалентно связанных с предшественником большого основного эозинофильного протеина (the proform of eosinophil major basic protein, proMBP) [157].

Активная форма RAPP-A, обладающая протеолитической активностью, представляет собой гомодимер массой около 400 кДа. В плазме крови лишь менее 1% от общего количества RAPP-A является гомодимером и проявляет протеолитическую активность [102]. Вся остальная, большая часть RAPP-A в кровотоке обнаруживается в виде неактивного гетеротетрамерного комплекса, состоящего из двух молекул RAPP-A и двух молекул proMBP, и имеет массу около 500 кДа. При этом RAPP-A в составе комплекса не проявляет протеолитической активности [85,124,141].

Литературные данные исследований возрастных и гендерных свойств RAPP-A свидетельствуют, что уровни плазменной концентрации RAPP-A не имеют четкой

взаимосвязи с возрастом и полом исследуемого [2,102,158]. PAPP-A циркулирует в плазме крови у обоих полов и продуцируется фибробластами, эндотелиоцитами и гладкомышечными клетками, моноцитами [54,86].

В 2002 году J. Khosravi, исследуя гендерные свойства PAPP-A у здоровых мужчин и женщин, выявил повышение уровней белка у мужчин, что также не противоречило общим данным [156].

Новое открытие PAPP-A в неотложной кардиологии было в 2001 году, когда A. Bayes-Genis определил повышенные уровни плазменных концентраций PAPP-A в крови у пациентов с ИБС. При этом повышение содержания PAPP-A было зафиксировано у пациентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками и/или недавно перенесших инфаркт миокарда. В то же время у пациентов со стабильными бляшками или со стабильной стенокардией повышение уровня PAPP-A не выявлено [158].

В 2005 году J. Cosin-Sales описывает корреляции экспрессии PAPP-A в случаях нестабильности атеросклеротической бляшки, повышения уровней PAPP-A у мужчин по сравнению с женщинами, при артериальной гипертензии (АГ) по сравнению с нормотониками, и у пациентов с ИБС пожилого возраста по сравнению с лицами молодого возраста [165].

J. Lund в 2003 году показал, что отношение PAPP-A/proMBP является индикатором протеолитической активности PAPP-A [81], а в 2008 году L. Consuegra-Sanchez выявил повышение уровней PAPP-A при нестабильности атеросклеротической бляшки в коронарной артерии [87,161].

G. Smith в 2002 году показал, что обнаруживаемый при атеросклерозе PAPP-A не образует гетеротетрамерный комплекс с proMBP, а содержится в активном димерном состоянии. Это связано с тем, что клетки атеросклеротической бляшки на фоне воспалительного процесса находятся в состоянии окислительного стресса [91].

Независимые исследования (Qin Q., 2005; Mueller T., 2006; Wittfooth S., 2006)

показали, что между белками, обнаруживаемыми в крови у беременных женщин и у пациентов ИБС, отсутствует полное сходство [121,124,141].

Необходимо отметить, что в современных лабораторных тестах антитела к комплексованной форме PAPP-A способны взаимодействовать с некомплексованной формой PAPP-A. Чувствительные лабораторные методы, калиброванные против вещества, в основе которого лежит комплексованная форма PAPP-A, позволяют измерить уровень PAPP-A при ОКС [121].

В исследованиях PAPP-A с хорошо изученными факторами риска ИБС дислипидемией J.L. Beaudoux в 2003 году выявил слабую корреляцию уровней PAPP-A с гиперхолестеринемией, R. Ceska в том же 2003 году определил снижение плазменных концентраций PAPP-A на фоне терапии аторвастатином [153,168].

Некоторые литературные источники приводят референсные значения PAPP-A для ОКС. В 2010 году О.П. Шевченко определил уровни плазменных концентраций PAPP-A выше 10 мМЕ/л, а в 2005 году С. Heeschen приводит уровни белка выше 12,6 мМЕ/л, обозначая предиктором риска развития ОКС примерно в два раза [1,159].

Определение повышенного уровня PAPP-A у пациента позволяет диагностировать ОКС на той стадии, на которой возможно предупредить повреждение миокарда. При этом уровни тропонина I и креатинкиназы МВ не коррелируют с уровнем PAPP-A.

Однако, последние исследования [127,146,173] показывают, что PAPP-A должен использоваться в качестве маркера ОКС с большой осторожностью. Противоречием данному является свидетельство резкого повышения (в 25 раз) уровня димерного активного PAPP-A после внутривенного применения гепарина в плазме крови уже в первые 5 минут. Повышение уровня PAPP-A может быть вызвано не увеличением его экспрессии в атеросклеротических бляшках, а взаимодействием введенного свободного гепарина с PAPP-A, связанного на



поверхности клеток эндотелия сосудов. При этом свободный гепарин конкурирует с полисахаридами, экспонированными на клеточной поверхности, и увлекает PAPP-A в кровотоки [127].

Другим аспектом неоднозначности PAPP-A являются исследования белка у реципиентов сердца, других солидных органов, у которых в течение 3 лет диагностировали болезнь коронарных артерий пересаженного сердца, или васкулопатию трансплантата. Повышение уровней PAPP-A при васкулопатии трансплантата связано с сосудистым воспалением, при этом референсные значения белка выше 11 мМЕ/л свидетельствовали о болезни коронарных артерий пересаженного сердца [64].

Совершенно новым свойством PAPP-A является способность прогнозировать исход заболевания. Шевченко О.П. в своих трудах описывает сравнительный анализ выживаемости, согласно которым повышение уровней PAPP-A при ИБС связано с неблагоприятным прогнозом [84].

J. Lund в 2003 году опубликовал результаты, в которых указывает на прогностически негативный уровень PAPP-A в 29 мМЕ/л в течение первых суток ОКС [81]. В связи с этим в последнее время ведется поиск нового, более чувствительного маркера наличия нестабильных атеросклеротических бляшек. Было предположено, что им может стать другой участник IGF/PAPP-A паракринной системы - IGFBR4 [148]. Биологические эффекты PAPP-A достигаются опосредованно через активацию проформы IGF 1 путем отрыва связывающего белка и повышая его биодоступность [77].

### **1.5. Инсулиноподобный фактор роста 1 - фактор роста и репарации при остром коронарном синдроме**

Инсулиноподобный фактор роста -1 (IGF- I) был открыт в 1957 году: гипотеза J. Salmon о том, что посредником соматотропного гормона в его биологическом

действии является IGF [25].

В последующем в результате идентификации и установления химической структуры определили 2 вида соединений - IGF-I и IGF-2. Молекулы IGF-I и IGF-2 представляют собой полипептидные цепочки, содержащие, соответственно, 70 и 67 аминокислот на 50% идентичных инсулину [61,128,134,177].

О физиологической роли IGF -2 литературных данных мало, известно, IGF-2 выполняет функцию гормона роста во время беременности и большое количество белка содержится в гиппокампе - участке мозга, ответственного за консолидацию памяти. Определено, что IGF-2 оказывает стимулирующее воздействие на межклеточные связи и механизмы, лежащие в основе долговременного запоминания. В настоящее время активно разрабатываются лекарственные препараты для лечения болезни Альцгеймера на основе IGF-2 [68,79,116, 136].

Биологическое действие IGF-I состоит из двух функций - рост-стимулирующей и инсулиноподобной, при этом IGF-I ускоряет синтез белка и замедляет его разрушение. Белковосберегающий эффект IGF-I был открыт в 1978 году и спустя 10 лет получил активное применение в спортивной медицине [88,150].

IGF-I реализуется в организме через сложную систему регуляции IGF-I/инсулин: увеличение уровня инсулина является стимулирующим сигналом для синтеза соматотропного гормона, который по принципу обратной связи ингибирует действие первого. По такому же сигнальному пути соматотропный гормон стимулирует IGF 1, сдерживающий и отменяющий гипергликемическое действие гормона роста и снижает инсулинорезистентность. Уровень IGF-I в плазме крови зависит также от половых стероидов и тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, инсулина. При этом инсулин, андрогены, эстрогены повышают секрецию IGF-I печенью, а глюкокортикоиды ее снижают [9,51].

Исследования повозрастных свойств IGF-I выявляют значимые научные факты

- после достижения половой зрелости отмечается физиологическое снижение уровней гормона роста и IGF-I, которое пропорционально угасанию гормональной функции половых желез, синтезирующих половые гормоны [38,180].

Роль IGF-I в прогрессии клеточного цикла впервые была исследована R. Baserga еще в 1993 году [74,166], который выявил, что в большинстве типов клеток под воздействием IGF-I активируется клеточный цикл и клетки начинают делиться. Гипотеза превращения IGF-I клетки из «немитогенной» в состояние «митогенной» в настоящее время является основной, и подтверждается другими современными исследованиями, где IGF-I представлен, как трансфицированный вектор, оказывающий митогенный эффект процессах регенерации, а также развития клеточной атипии [111,113,174,186].

В частности, рост - стимулирующее действие, развитие клеточной атипии IGF-I определяет особую роль белка в патологической прогрессии множественной миеломы [57].

Участие IGF-I в репарации почек после повреждения показано в экспериментах (Miller S.,1992; Ding H.,1993; Imberti B., 2007) введение животным IGF-I способствует восстановлению функций почек (о чем судили по уровню креатинина и мочевины в крови). Реабилитацию органа авторы объясняли процессами стимуляции образования новых канальцевых эпителиоцитов и увеличения скорости клубочковой фильтрации [125,126,164].

Лабораторные исследования IGF-I на животных в Колорадском университете (США) и Университете Гетеборга (Швеция), показали, что IGF-I стимулирует рост периферийных нервов. Были проведены успешные эксперименты с ускорением роста и других тканей, в частности IGF-I увеличивает количество двигательных нейронов в мышцах, повышая их активность. Обнаружено, что IGF-I способен стимулировать рост гипофизэктомированных крыс [167], что подтверждало представление об IGF-I как о соматомедине - проводнике биологического действия

гипофизарного соматотропного гормона. В свою очередь соматотропный гормон влияет экспрессию гена IGF-I в печени и жировой ткани [11], увеличивает образование мРНК IGF-I в тимусе [123]. Как тканевой фактор роста IGF-I вырабатывается в почках, в мышечных тканях, клетками кардиомиоцитами, адипоцитами и фибробластами [9].

Ранние исследования IGF-I в кардиологии тесно связаны с познавательной ролью соматотропного гормона в процессах прогрессирования сердечной недостаточности и ремоделирования сердца. Установлено, что соматотропный гормон является физиологическим регулятором роста и сократимости миокарда, может воздействовать на сердце как непосредственно, так и через индукцию местных или системных IGF-I, которые могут влиять на миокард через эндокринные, паракринные или аутокринные механизмы [140].

Литературные источники IGF-I в кардиологии противоречивы и требуют детального рассмотрения.

Исследования уровней IGF-I при хронической сердечной недостаточности (ХСН) представлены разными данными и опосредованы действием соматотропного гормона и стадией прогресса. В 2003 году G. Van den Berghe. показал участие IGF-I в процессах прогрессирования сердечной недостаточности [183], а именно: при тяжелой ХСН нарушается пульсовый режим выброса соматотропного гормона, в результате, снижается уровень IGF-I. Низкий уровень плазменной концентрации IGF-I является биохимическим показателем ухудшения анаболических процессов, синдрома истощения при терминальной ХСН [66,70, 90,93,94].

В других исследованиях, плазменные концентрации соматотропного гормона и IGF-I у пациентов с ХСН, которые не получили терапию были выше [97,145,144]. После достижения стабилизации состояния на фоне проводимой терапии по поводу ХСН, наблюдалось снижение секреции соматотропного гормона и IGF-I [60, 115,119].

В ряде исследований было продемонстрировано, что повышенный уровень IGF-I сопровождается снижением риска развития ХСН у пожилых пациентов [71,72].

В случаях терапии ХСН, когда повышенный уровень соматотропного гормона сопровождается одновременным снижением уровня плазменной концентрации IGF-I, то перекрест показателей может свидетельствовать о развитии состояния резистентности к IGF-I и является прогностически неблагоприятным фактором заболевания [66,70,140].

Современные исследования ХСН укрепляют и демонстрируют роль IGF-I, как прогностически значимого биологического маркера развития сердечной недостаточности [3,10,15].

Дальнейшие биохимические исследования выявили роль IGF-I в механизмах регуляции структуры и функции миокарда и сосудов [104,182].

Введен термин «профиброгенный фактор роста», который отражает паракринно-аутокринную функции и регуляцию фиброгенеза. IGF-I, являясь «профиброгенным фактором роста», в экспериментах как *in vivo*, так и *in vitro* обладает кардиопротективным эффектом от апоптоза [78,139].

При модифицировании инфарктов миокарда у мышей на фоне гиперсекреции IGF-I отмечено снижение апоптоза кардиомиоцитов, а при дефиците IGF-I отмечено подавление синтеза ДНК и повышение уровня апоптоза клеток миокарда [139].

IGF-I принимает участие в гуморальнозависимом процессе кардиоваскулярного фиброза: известно, что ангиотензин II индуцирует продукцию коллагена [56], а IGF-I, являясь антагонистом ангиотензина, способствует пролиферации фибробластов и развитию дисбаланса в процессе синтеза и деградации коллагена [16].

Таким образом, установлена роль IGF-I в процессах ремоделирования сердца: у пациентов с АГ 1-2 стадии при низкой плазменной концентрации белка отмечается более высокое содержание коллагеновых волокон в миокарде - миокардиальный

фиброз, ремоделирование миокардиального матрикса [52].

В аналогичных исследованиях уровней IGF-I у пациенток с АГ с концентрической гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) и ожирением 1 степени уровни IGF-I были выше, чем при ожирении 2 и 3 степени [22].

Следует отметить, что в литературных источниках исключается изолированное влияние IGF-I на процессы ремоделирования сердца при АГ: снижение уровней IGF-I, а также изменения метаболизма жиров и углеводов характерны для комбинации АГ 1 степени и ожирения, тогда как изолированное повышение артериального давления (АД) или развитие ожирения не оказывают существенного влияния на эти параметры [39].

Особенностью ремоделирования сердца у пациентов с акромегалией является корреляция уровней IGF-I с морфофункциональными характеристиками сердца в зависимости от стадии активности процесса. Уровень мозгового натрийуретического пептида при этом остается в пределах нормальных значений и не имеет существенного значения для верификации начальных стадий ХСН [19].

Повышение уровней соматотропного гормона и IGF-I у пациентов с акромегалией сопровождается поражением правых и левых отделов сердца по типу концентрической гипертрофии миокарда, аритмии и постепенного снижения фракции выброса вплоть до развития тяжелой ХСН. При низких уровнях соматотропного гормона и IGF-I наблюдается обратная картина расширения камер сердца, истончения стенок ЛЖ и более активное прогрессирование ХСН [4]. Выявленная закономерность активно применяется в современной эндокринологии [40].

Исследования IGF-I у пациентов с ИБС представило белок в новом качестве независимого фактора риска: увеличение уровня IGF-I ассоциируется с высоким риском развития заболевания [56,130]. В других трудах зарегистрирована низкая активность IGF-I, что свидетельствовало о высоком риске развития ОКС и

смертности ИМ [135].

Каскад плазменной концентрации IGF-I сопряжен с риском развития ИМ и инсульта на фоне дестабилизации атеросклеротического поражения коронарных и каротидных артерий [84,122,183].

Достаточно неоднозначны результаты клинических исследований по оценке уровня IGF-I в крови больных АГ. В исследовании [11] выявлено повышение концентрации IGF-I у больных АГ по сравнению с нормотониками, а в других работах, наоборот, у больных АГ при сопоставлении с контролем отмечено уменьшение содержания IGF-I, или у пациентов АГ с сахарным диабетом 2 типа при патологических типах ремоделирования миокарда зарегистрирован низкий уровень IGF-I [18,20,35].

### **1.6. Сателлитное взаимодействие и совокупное значение ассоциированного с беременностью протеина плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1 в атеротромботическом процессе**

А. Bayes-Genis в 2000 году обнаружил увеличение уровней PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС [75,158]. В последующем была установлена положительная корреляционная связь между уровнями PAPP-A и IGF-I в плазме крови у пациентов с ОКС [163].

Активное изучение проблемы поиска новых лабораторных критериев высокого риска атеротромбоза при ИМ открыло перспективы сателлитного взаимодействия PAPP-A и IGF-I при других сосудистых катастрофах - инсульт у пациентов с выраженным атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии. Исследования показали, что низкий уровень IGF-1 у пациентов со значимыми стенозами внутренней сонной артерии может быть ассоциирован с дополнительным риском инсульта, повышенные уровни PAPP-A 32,6 мМЕ/л с

симптомной трансформацией стеноза внутренней сонной артерии [37]. На фоне нестабильности и разрыва атеросклеротической бляшки PAPP-A экспрессируется клетками сосудистой стенки. Вследствие окислительного процесса на поверхности атерогенной бляшки белок активируется и в свою очередь приводит в активную форму IGF-I. IGF-I у пациентов с ОКС способствует восстановлению поврежденных тканей: повышает чувствительность клеток к инсулину, стимулирует вазодилатацию, стимулирует неоангиогенез, цитопротективное действие.

Интерес изучения плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС. PAPP-A играет роль фактора повреждения, а IGF-I – фактора роста и репаративной активности. Взаимодействие двух этих факторов «разрушения и восстановления» лежит в основе механизма защиты и репарации на клеточном и тканевом уровнях, когда повреждение и ишемия в тканях приводят к активации эндогенных биохимических процессов аутореабилитации [55].



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования. Этапы исследования

Работа проводилась в ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть», ГУЗ «Областной кардиологический диспансер», многопрофильная больница ООО «ВМ Клиник», город Ульяновск (рисунок 1).

Проспективное рандомизированное когортное исследование PAPP-A и IGF-1 у пациентов с острым коронарным синдромом.

**I этап.** Группа исследования - пациенты с ОКС при поступлении в стационар, n=71. Группа сравнения - пациенты с АГ, ИБС (стабильные формы), n=40, контрольная группа - пациенты без сердечно сосудистых заболеваний, n=40

Группа исследования, n=71  
 1.Стандартные лабораторные исследования (коагулограмма, общий анализ крови, тропонин I, КФК-МВ, ЛДГ 1, СРБ, липидный профиль, глюкоза);  
 2.Инструментальные исследования (ЭКГ, ЭХО-КС, УЗДГМАГ);  
 3.Определение плазменных концентраций PAPP-A и IGF-1

Группа сравнения, n=40  
 Контрольная группа, n=40  
 1.Стандартные лабораторные исследования (креатинин, липидный профиль, глюкоза);  
 2. Определение плазменных концентраций PAPP-A и IGF-1

**II и III этапы** - анализ исхода заболевания при выписке из стационара (10 - 15 сутки) и выживаемость в течение 3 лет после ОКС.

**II этап**  
 Благоприятный исход для жизни, n=62  
 Летальный исход, n=9  
 Суточная летальность, n=8  
 ИМ, n=44 НС, n=27

**III этап**  
 Благоприятный исход для жизни, n=48  
 Летальность от ИМ, n=14

Рисунок 1 - Дизайн исследования

## 2.2. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

В исследование были включены 71 пациент с ОКС, из них 47 мужчин и 24 женщины в возрасте от 40 до 70 лет. Средний возраст мужчин составил  $56,6 \pm 8,6$ , женщин -  $59,7 \pm 8,1$ . Все пациенты подписывали «Информированное согласие пациента» на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

ОКС диагностировали при поступлении в стационар согласно комплексу симптомов острой ишемией миокарда - длительный ангинозный болевой синдром, нестабильная гемодинамика, нарушения ритма и проводимости сердца. По признаку субэпикардального повреждения на ЭКГ согласно международной номенклатуре классифицировали на две подгруппы [179]. ОКС с подъемом сегмента ST диагностировали у 37 (52,1%) пациентов, ОКС без подъема сегмента ST - 34 (47,9%). Острую сердечную недостаточность оценивали согласно системе классификации Killip [132], при этом I и II степени были диагностированы у 34 пациентов (47,8%), а III степень - у 32 (45,1%), отек легких и кардиогенный шок определили у 5 (7,1%) пациентов. Все пациенты с ОКС были госпитализированы в отделение интенсивной терапии.

В течение первых суток у 44 пациентов был верифицирован ИМ (69,1%), у 27 - НС (38,1%). 9 случаев смерти от ИМ (12,6%), при этом суточная летальность составила 8 (11,3%).

В структуре случаев 7 ОКС без подъема сегмента ST привели к развитию ИМ без зубца Q, доля последних составила 20,6% от ОКС без подъема сегмента ST и 15,9% от всех ИМ. У всех пациентов ОКС с подъемом сегмента ST в наблюдении диагностировали ИМ с зубцом Q (84,1% от всех ИМ).

Анамнез в группе исследования выявляет общие закономерности сердечно - сосудистого патогенеза: все пациенты с ОКС длительно страдали АГ -  $17,33 \pm 8,65$  лет и ИБС -  $11,53 \pm 9,16$  лет. 21 случаев перенесенного ИМ (29,5%), 10 - нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (14,1%). Нарушения ритма на амбулаторном

этапе не было, фибрилляция предсердий была диагностирована у 10 (14,1%) пациентов при поступлении и была обусловлена острым повреждением миокарда. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов ОКС

Наименование		Количество пациентов, n (%)
Пол	Мужчины	47 (66,2)
	Женщины	24 (33,8)
Возраст, лет	Мужчины	56,6±8,6
	Женщины	59,7±8,1
ОКС	ОКС с подъемом сегмента ST	37 (52,1)
	ОКС без подъема сегмента ST	34 (47,9)
ИМ	без зубца Q	7 (15,9)
	с зубцом Q	37 (84,1)
НС		27 (38,1)
Летальность	общая	9 (12,6)
	суточная	8 (11,3)
Острая сердечная недостаточность по Killip	I	17 (23,9)
	II	17 (23,9)
	III	32 (45,1)
	IV	5 (7,1)
Длительность артериальной гипертензии, лет		17,33±8,65
Длительность ишемической болезни сердца, лет		11,53±9,16
Фибрилляция предсердий при поступлении		10 (14,1)
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе		21 (29,5)
Перенесенное нарушение мозгового кровообращения		10 (14,1)

Критериями исключения из исследования явились следующие заболевания: врожденные, приобретенные пороки сердца, хирургическое лечение ИБС ранее в анамнезе, постоянная форма фибрилляции предсердий, тяжелая ХСН, хронические заболевания легких, органов пищеварительной системы, опорно -двигательной системы в стадии декомпенсации и обострения, почечная и печёночная недостаточность, сахарный диабет, беременность у женщин, хронические и острые инфекционные заболевания, онкологические заболевания, аллергии, системные и аутоиммунные заболевания, органические и психические заболевания нервной системы, травмы в анамнезе менее 6 месяцев.

Данные о регулярной (не менее 7 дней до настоящей госпитализации) консервативной медикаментозной терапии, на фоне которой развился ОКС представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Регулярная медикаментозная терапия больных ОКС

Наименование группы препаратов	Количество пациентов, n (%)
Антитромбоцитарная терапия	55 (77)
β - блокаторы	48 (68)
Ингибиторы АПФ	46 (65)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	38 (54)
Блокаторы кальциевых каналов	19 (27)
Петлевые диуретики	10 (14)
Тиазидоподобные диуретики	17 (24)
Антагонисты альдостерона	29 (41)
Антиангинальная терапия	40 (56)
Гиполипидемическая терапия	30 (42)
Антиаритмические препараты	-

Все пациенты с ОКС до поступления в стационар имели удовлетворительную приверженность к лечению, в 77% случаев регулярно принимали аспирин, 68% -  $\beta$ -блокаторы, а 65% - ингибиторы АПФ.

Распределение пациентов ОКС на гендерно - возрастные подгруппы приводятся в таблице 3.

Таблица 3 - Гендерно - возрастная характеристика пациентов ОКС

Возраст, лет	Женщины		Мужчины	
	ИМ, n=16 (%)	НС, n=8 (%)	ИМ, n=28 (%)	НС, n=19 (%)
До 40			1 (3,5)	-
40 - 44	2 (12,5)	-	2 (7,2)	3 (15,8)
45 - 49	-	2 (25)	5 (17,9)	2 (10,5)
50 - 54	3 (18,7)	1 (12,5)	3 (10,7)	3 (15,8)
55 - 59	2 (12,5)	1 (12,5)	6 (21,4)	5 (26,3)
60 - 64	4 (25)	2 (25)	6 (21,4)	3 (15,8)
65 - 69	5 (31,3)	2 (25)	5 (17,9)	3 (15,8)

ИМ диагностировали у обоих полов во всех возрастных группах. У женщин ИМ чаще диагностировали в возрасте от 50 лет, у мужчин - в более раннем возрасте от 45. Возраст пациентов с НС меньше чем при ИМ, у женщин от 45 лет, мужчин - от 40.

Всем пациентам проводилась антропометрическая оценка роста, массы тела, индекса массы тела (табл.4). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле (1):

$$\text{ИМТ} = \frac{m}{r^2} \quad (1)$$

где m - масса тела в килограммах, r - рост пациента, измеряемый в метрах.

Данные морфометрии пациентов ОКС приводятся в таблице 4 [31].

Таблица 4 - Антропометрические данные пациентов ОКС

Антропометрия	Женщины, n=24 M±SD	Мужчины, n=47 M±SD	Общее, n=71 M±SD
Рост, см	163,45±5,59	169,72±7,01	167,60±7,17
Вес, кг	79,37±10,73	82,08±12,74	81,16±12,09
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,70±3,68	28,28±3,63	28,76±3,68

Для оценки использовали распространенную классификацию массы тела Международной группы по ожирению (IOTF, The International Obesity Task Force) в зависимости от значения индекса массы тела [147].

ИМТ от 15,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> квалифицировался как нормальная масса тела, от 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> - I степень или избыточная масса тела, от 30 – 34,9 кг/м<sup>2</sup> - IIa степень ожирения, от 35 – 39,9 кг/м<sup>2</sup> - IIb степень ожирения или резко выраженное ожирение, 40 кг/м<sup>2</sup> и более - III степень морбидное ожирение. I степень ожирения или избыточная масса тела диагностировали у 41 (58%) пациентов, II степень ожирения у 22 (31%) пациентов (таблица 5).

Таблица 5 - Степеньность ожирения у пациентов ОКС

Степени ожирения	Количество пациентов, n (%)
Нормальный вес	8 (11)
I степень	41 (58)
IIa степень	18 (25)
IIb степень	4 (6)

Среднее пребывание пациентов с ОКС в стационаре составило  $16,6 \pm 5,2$  дней. За период госпитализации все пациенты получали стандартную терапию ОКС согласно клиническим рекомендациям разработанным Обществом специалистов по неотложной кардиологии и профильной комиссией по кардиологии (таблица 6) [13,14].

Таблица 6 – Медикаментозная терапия пациентов с ОКС

Терапия	Наименование лекарственного средства	Дозирование, среднесуточное	Количество пациентов, n (%)
Антиангинальная	Нитроглицерин, под язык,	0,5 – 2,0 мг	71 (100)
	Нитроглицерин, в/в	0,1% - 10 мл	
Анальгезия	Морфин, в/в	0,01% - 1 мл	71 (100)
	Анальгин, в/в	50% - 2/4 мл	
	Промедол, в/в	2% - 1 мл	
	Фентанил, в/в	0,05 - 0,1 мг	
β-блокаторы	Бисопролол	5 - 10 мг	71 (100)
	Метопролол	50 - 100 мг	
	Беталок, в/в	20 мг	
Ингибиторы АПФ	Эналаприл, в/в	40 мг	71 (100)
Диуретическая	Фуросемид, в/в	40 - 100 мг	71 (100)
	Гипотиазид	25 - 100 мг	
Антагонисты альдостерона	Спронолактон	50 - 100 мг	44 (62)
	Эплеренон	25 - 50 мг	

## Продолжение таблицы 6

Гиполипидемическая	Аторвастатин	40 - 80 мг	71 (100)
	Разувастатин	20 - 40 мг	
Антиаритмическая	Амиодарон	200 - 1200 мг	10 (14)
	Амиодарон, в/в	300 - 450 мг	
Антитромбоцитарная	Ацетил салициловая к-та	100 - 500 мг	71 (100)
	Клопидогрел	75 мг	
	Тикагрелор	180 мг	
Антикоагулянтная	Клексан, п/к	1 мг/кг	71 (100)
	Фраксипарин, п/к	38 МЕ/кг	
	Арикстра, п/к	2,5 мг	
	Гепарин, в/в, п/к	20000 ед/сутки	
Тромболитическая при ОКС с подъемом сегмента ST	Альтеплаза, в/в	1,5 мг/кг,	35 (49)
	Пулолаза, в/в	6 млн.МЕ	
	Тенектеплаза, в/в	10 млн.МЕ	
ЧКВ		25 (35)	
Оксигенотерапия		71 (100)	

Лечение пациентов с острым коронарным синдромом регламентируется в соответствии с принципами, изложенным в Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 918н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями», Приказе Минздрава России от 01.07.2015 N 404ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы» и Приказе Минздрава России от 01.07.2015 N 405ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской



помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы» и клиническими рекомендациями.

Тромболитическая терапия проводилась в 35 случаях ОКС с подъемом сегмента ST, у 25 пациентов были переведены на этап инвазивной васкуляризации.

За период госпитализации смерть наступила у 9 пациентов, причиной которой разрыв миокарда в 2 случаях, фибрилляция желудочков и резистентный кардиогенный шок в остальных 7.

Группу сравнения составили 40 пациентов с АГ, ИБС и их сочетания. Критериями включения в группу были пациенты с АГ 1 - 3 стадии и 1 - 3 степени, пациенты с ИБС, стабильные формы стенокардии.

Контрольная группа включает 40 пациентов без сердечно – сосудистой патологии, не исключая дорсопатии и гастропатии вне обострения.

Критериями исключения из групп сравнения и контроля были приняты условия аналогичные группе ОКС.

Все пациенты из групп сравнения и контроля подписывали «Информированное согласие пациента».

Клиническая характеристика пациентов групп контроля и сравнения приводится в таблице 7.

Таблица 7 - Клиническая характеристика групп контроля и сравнения

Наименование		Группа сравнения, n = 40	Контрольная группа, n = 40
Возраст, лет		56,27±7,53	40,85±11,41
Пол	Женский	21 (52,5%)	20 (50%)
	Мужской	19 (47,5%)	20 (50%)
Дорсопатии		-	23 (57,5%)

*Продолжение таблицы 7*

Гастропатии, вне обострения	-	22 (55%)
АГ (1 - 3 степеней)	39 (97,5%)	-
ИБС (стабильные формы)	18 (45%)	-
Холестерин, ммоль/л	5,69±1,12	4,71±0,49
Креатинин, мкмоль/л	74,23±10,45	67,52±11,87
Билирубин общий, мкмоль/л	12,70±3,69	12,67±3,77
Глюкоза, ммоль/л	4,94±0,43	4,74±0,62

**2.3. Методы исследования**

Все пациенты группы исследования при поступлении были обследованы согласно стандартам оказания медицинской помощи при ОКС. Комплекс диагностического процесса при ОКС включает лабораторные анализы (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ плазмы крови, коагулограмма), прикроватное суточное мониторирование артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердечного ритма, ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца и сосудов.

**2.3.1. Методы функциональной диагностики острого коронарного синдрома**

В течение первых суток ОКС в режиме реального времени анализировались физиологические параметры: ЭКГ, ЧСС, АД, функциональное насыщение крови кислородом, конечно-экспираторная концентрация углекислого газа, частота дыхания, температура тела пациента. Установка электродов проводилась в палате интенсивной терапии на оголенное тело пациента.

Исследование ЭКГ проводили посредством электрокардиографа МАС 600 3-канальный электрокардиограф, фирма «Сономедика». ЭКГ выполняли в момент

поступления, через 12 часов после госпитализации и повторно утром следующего дня. Далее ЭКГ пациентам с ИМ снимали ежедневно, оценивая изменения в динамике дней. ЭКГ признаки очаговых изменений миокарда следующие: элевация сегмента ST, патологических зубец Q, патологический комплекс QRS, депрессия сегмента ST, наличие блокад ножек пучка Гиса, нарушения ритма и проводимости, а также признаки перегрузки предсердий и желудочков.

Прикроватное суточное мониторирование АД и ЭКГ. Отслеживание жизненно важных физиологических показателей у пациентов с ОКС производили посредством прикроватного мониторирования многофункциональным медицинским монитором «МПР 6-03 «Тритон», фирма ООО «Тритон-ЭлектроникС», Россия.

### **2.3.2. Методы ультразвукового исследования пациентов с острым коронарным синдромом**

Ультразвуковое исследование сердца и сосудов. Всем пациентам проводилось комплексное лечение и обследование, предусмотренное стандартами медицинской помощи ОКС, включая инструментальную ультразвуковую диагностику сердца (ЭХО-КС). ЭХО-КС проводилась на аппарате экспертного класса на ультразвуковом сканере «Logiq 9», фирма «GE», США оснащенной матричным монокристалльным секторным фазированным датчиком с диапазоном частот 1,7-4,6 МГц - 5S-D, Single crystal Matrix Phased Array Sector probe (needs CW option H4914C).

Исследование проводилось согласно общепринятым стандартам в М-модальном, В - двумерном режимах с использованием импульс - и цвет - доплеров из стандартных позиций. Из парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка определялись толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖПд) в диастолу и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖд) в диастолу, конечный диастолический (КДР) и конечный систолический (КСР) размеры левого желудочка (ЛЖ), фракция выброса (ФВ) по Симпсону, по Тейхольцу, ударный объем (УО).

Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычислялась по формуле R.V. Devereux и N. Reichek (2, 3) [92].

Масса миокарда ЛЖ (г) =  $1,04 [(ТМЖП, см + ТЗС, см + КДР, см)^3 - (КДР, см)^3] - 13,6$  (2)

Площадь поверхности тела = масса тела  $0,425(кг) \times \text{рост} 0,725(см) \times 0,007184 (г/м^2)$  (3)

Рассчитывался также индекс ММЛЖ (4).

$ИММЛЖ = ММЛЖ / S \text{ тела } м^2$  (4)

Критерием гипертрофии ЛЖ считали величины ИММЛЖ  $115 г/м^2$  и более у мужчин и  $95 г/м^2$  и более у женщин [12,100].

По соотношению толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и его радиуса, а также с учетом величины ИММЛЖ определяли тип ремоделирования ЛЖ (5).

$ОТС = (ТМЖП_{д} + ТЗЛЖ_{д}) / КДР \text{ ЛЖ}$  (5)

При относительной толщине стенок левого желудочка  $(ОТС) > 0,42$  и увеличении ИММЛЖ имеет место концентрическая ГЛЖ, при  $ОТС < 0,42$  и увеличении ИММЛЖ - эксцентрическая ГЛЖ, в случае же  $ОТС > 0,42$  и нормальном ИММЛЖ - концентрическое ремоделирование. Прогностически наименее благоприятной является концентрическая ГЛЖ [12,100].

Для оценки диастолической функции миокарда ЛЖ исследовались основные показатели трансмитрального кровотока: максимальная скорость раннего диастолического наполнения (пик E), максимальная скорость наполнения в систолу предсердий (пик A), соотношение пиков E и A (E/A), время изоволюмического расслабления ЛЖ, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ [24].

Результаты ультразвукового сканирования сердца в группе исследования приведены в таблице 8 [33].

Таблица 8 - Ультразвуковое исследование сердца у пациентов с ОКС

Данные ЭХО-КС	ОКС с подъемом ST, n=37, M±SD	ОКС без подъема ST, n=34, M±SD	ОКС с подъемом ST, летальный исход, n=9, M±SD	Референтные значения
Апикальный размер ЛП, мм	46,72±5,56	45,74±6,47	47,22±6,64	27 - 40
Апикальный размер ПП, мм.	44,25±5,15	44,14±6,13	43,33±3,87	29 - 45
Давление в легочной артерии, мм.рт.ст. (Китабатаке)	17,27±4,22	17,03±2,79	19,44±7,77	12 - 20
КДР ЛЖ, мм.	51,69±9,81	49,85±10,65	50,66±3,87	39 - 59
КСР ЛЖ, мм.	36,96±7,14	34,95±6,55	36,12±5,43	31 - 45
КДР ПЖ, мм.	26,16±3,10	26,44±2,35	27,26±1,72	22 - 33
ФВ, % (Симпсон)	55,79±11,84	58,66±9,71	56,00±9,36	50 - 70
КДО ЛЖ, мл.	133,70±43,50	131,25±33,06	122,44±23,29	35 - 75
КСО ЛЖ, мл.	63,75±15,15	54,80±16,17	55,22±9,51	12 - 30
УО ЛЖ, мл.	75,27±13,07	75,03±17,46	67,22±12,10	40 - 60
ЗСЛЖ, мм.	10,84±2,03	10,94±1,82	10,65±2,56	7 - 9
Миокард МЖП, мм.	12,04±2,39	11,81±2,25	13,27±2,34	7,5 - 11
Миокард ПЖ, мм.	5,20±3,50	4,58±0,71	7,611±7,48	4 - 5,5

Продолжение таблицы 8

ММЛЖ, г.	297,45±35,38	279,54±20,03	294,22±83,54	135 - 182 для мужчин, 95 - 141 для женщин
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	152,34±42,85	150,15±42,58	149,94±44,02	124 для мужчин, 109 для женщин
Дуга аорты, мм.	28,44±3,30	29,22±3,51	28,66±2,00	20 - 29
Сепарация аортального клапана, мм.	17,63±2,04	18,44±1,94	16,92±1,85	15 - 22
ОТС	0,87	0,86	0,66	0,30 - 0,42
Диастолическая функция VE/VA	1–2 (2 тип)	<0,9 (1 тип)	1–2 (2 тип) >2,0 (3 тип)	0,9 - 1,5

В данном исследовании у пациентов с ОКС ремоделирование сердца представлено тангенциальными процессами дилатации предсердий и концентрической гипертрофией ЛЖ. У пациентов с ОКС с подъемом ST отмечена умеренная гипертрофия ПЖ. В 9 случаях летального исхода ОКС ремоделирование сердца объединяет увеличение апикальных размеров предсердий, концентрическую гипертрофию ЛЖ и выраженную гипертрофию ПЖ, а также включает умеренную легочную гипертензию.

Ультрасонография проводилась на аппарате «Logiq 9» посредством линейного датчика, широкополосного, Wide band, multifrequency, с диапазоном частот 4,2 - 11,0 МГц, клиническое применение которого исследование периферических сосудов. Оценивались морфология сосудов брахицефального сегмента, признаки ремоделирования стенки по увеличению КИМ  $\geq 0,9$  мм. Так, КИМ  $> 1,5$  мм, или локальное утолщение на 0,5 мм или на 50% относительно соседних участков в области бифуркации или внутренней сонной артерии, расценивается как признак ее атеросклеротического поражения [12,100]. Данные ультразвукового сканирования сосудов брахицефального ствола приводятся в таблице 9 [27].

Таблица 9 - Стенозы магистральных артерий головы и шеи у пациентов ОКС

Артерия	Женщины (n=24)	Мужчины (n=47)
БЦА слева, %	10,41 $\pm$ 2,96	5,36 $\pm$ 1,34
Стеноз ВСА слева, %	18,54 $\pm$ 3,31	20,88 $\pm$ 2,71
Стеноз ВСА справа, %	18,54 $\pm$ 3,16	22,34 $\pm$ 2,17

У всех пациентов с ОКС диагностировали стенозы ВСА - 18 - 20%, и стенозы БЦА - 10%.

### 2.3.3. Методы лабораторной диагностики острого коронарного синдрома

Относительно биохимического анализа крови были включены компоненты липидного профиля, маркеры воспаления, некроза миокарда, показатели печеночного цитолиза и азотовыделительной функции почек.

Результаты биохимического анализа крови приведены в таблице 10 [27].

Таблица 10- Результаты лабораторных исследований пациентов с ОКС

Лабораторные показатели	Женщины, n=24	Мужчины, n=47	Референтные значения
Общий холестерин, ммоль/л	6,41±1,66	5,80±1,07	3,0 - 6,0
ЛПВП, ммоль/л	1,30±0,36	1,16±0,57	для мужчин 0,7 - 1,73 для женщин 0,86 - 2,28
ЛПНП, ммоль/л	4,47±1,48	3,85±0,89	для мужчин 2,25 - 4,82 для женщин 1,92 - 4,51
Триглицериды, ммоль/л	2,43±0,73	2,88±1,09	1,7 - 2,25
Индекс атерогенности	4,13±1,45	4,33±1,48	0,2 - 3,2
Глюкоза венозной крови, ммоль/л	4,96±0,67	4,76±0,61	3,5 - 6,1
АЛТ, Ед/л	44,87±13,84	44,90±4,29	для мужчин до 41 для женщин до 31
АСТ, Ед/л	63,33±21,33	76,95±13,33	для мужчин до 41 для женщин до 31
КФК-МВ, Ед/л	91,08±30,90	82,97±21,33	0 - 24
ЛДГ 1, Ед/л	312,16±41,26	363,91±47,96	0 - 250
СРБ, мг/л	7,71±1,47	9,63±1,17	до 20
Тропонина I, нг/мл	1,98±0,20	1,78±0,16	0,00 - 0,07



## Продолжение таблицы 10

Креатинин, мкмоль/л	88,87±14,01	102,42±25,38	для мужчин 62 - 115 для женщин 53 - 97
Мочевина, ммоль/л	6,46±1,77	6,54±2,18	2,8 - 7,5
СКФ, мл/мин	80,29±22,18	86,68±28,73	80 - 120

Функция почек у пациентов с ОКС оценивали при помощи трех формул.

СКФ - Cockcroft - Gault:

$СКФ = (140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела (кг)} \times (1,23 \text{ для мужчин или } 1,05 \text{ для женщин})$   
креатинин крови (мкмоль/л) (6) [12].

СКФ-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [62].

Формулы расчета для пациентов (европеоиды), где креатинин сыворотки, мкмоль/л:

Женщины - если креатинин крови ниже или равен 62 мкмоль/л:

$$СКФ-ЕРІ = 144 \times (0,993^{\text{лет}}) \times ((\text{креатинин}/88,4)/0,7)^{-0,328} \quad (7)$$

Женщины - если креатинин крови выше 62 мкмоль/л:

$$СКФ-ЕРІ = 144 \times (0,993^{\text{лет}}) \times ((\text{креатинин}/88,4)/0,7)^{-1,210} \quad (8)$$

Мужчины - если креатинин крови ниже или равен 80 мкмоль/л:

$$СКФ-ЕРІ = 141 \times (0,993^{\text{лет}}) \times ((\text{креатинин}/88,4)/0,9)^{-0,412} \quad (9)$$

Мужчины - если креатинин крови выше 80 мкмоль/л:

$$СКФ-ЕРІ = 141 \times (0,993^{\text{лет}}) \times ((\text{креатинин}/88,4)/0,9)^{-1,210} \quad (10)$$

Формула исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

$СКФ = 186 \times (S_{Cr})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для женщин})$ , где СКФ- расчетная скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; S<sub>Cr</sub> - креатинин сыворотки (мг/дл) (11); [62].

Кроме того, в плазме крови у пациентов с ОКС определяли PAPP-A и IGF-I. Забор крови производился в момент поступления пациента, до верификации диагноза, в количестве 5 мл путем венепункции. Исследуемые образцы подвергались центрифугированию при 1500 об/мин в течение 15 мин при температуре 20°C; плазму крови отбирали и хранили при температуре -20°C. Лабораторный анализ производился в течение последующих нескольких дней. Концентрацию уровней PAPP-A определяли методом иммуноферментного анализа, твердофазный одностадийный «sandwich» - вариант («PAPP-A – ИФА - БЕСТ», ЗАО «Вектор - Бест», Российская Федерация) с определением диапазона измерения от 0 до 10000 мМЕ/л и стандартной теоретической функциональной чувствительностью - 20 мМЕ/л. При анализе использовались поли- и моноклональные антитела к PAPP-A. Концентрация IGF-I определялась иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «Human insulin-like grown factors 1 ELISA Kit», Cusabio, Соединенные штаты Америки (США). Диапазон измерений теста от 7,8 до 500 нг/мл, стандартная теоретическая функциональная чувствительность – 1,95 нг/мл.

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов, Российского кардиологического общества и Российского общества специалистов по неотложной кардиологии и профильной комиссией по кардиологии у 44 пациентов с ОКС был диагноз ИМ; ангинозный болевой синдром, нарушения гемодинамики, нарушения ритма и проводимости сердца; данных ЭКГ - патологический зубец Q, специфические изменения сегмента ST; ЭХО-КС - снижение фракции выброса, сегментарное нарушение кинеза в миокарде; повышение в плазме крови уровней тропонина I, КФК-МВ, СРБ, ЛДГ1 [14,99].

У 27 пациентов верифицировали НС, критериями которой были данные ЭКГ, ЭХО-КС, лабораторных анализов. В случаях НС очаговых изменений на ЭКГ не находилось, локальная сократимость по данным ультразвуковой диагностики не нарушена, повышение концентрации маркеров некроза миокарда в плазме крови не

было [13,172].

В данном исследовании кардиоспецифические маркеры диагностически значимо отражают специфичность ИМ и НС, в частности, плазменные концентрации тропонина I у пациентов с ИМ в 4 раза выше, чем у пациентов с НС, а уровни КФК МВ при ИМ превышают в 6,1 раза, чем при НС. Полученные результаты приведены в таблице 11 [34].

Таблица 11 - Дифференциальный диагноз у пациентов с ОКС

Лабораторный анализ	ИМ, n=44, M±SD	НС, n=27, M±SD
Тропонин I нг/мл	2,58±0,08	0,64±0,10
КФК МВ ед/мл	125,81±30,18	20,37±9,95
ЛДГ1 ед/мл	458,33±48,48	164,03±48,32
СРБ ед/мл	11,1±1,5	5,5±0,67
АЛТ ед	56,90±8,75	25,33±2,56
АСТ ед	100,02±17,01	27,25±1,97
ЭКГ	Очаговые изменения	Без очаговых изменений
ЭХО-КС	Нарушение кинеза в миокарде	Патологических изменений не выявлено

#### 2.4. Методы стратификации риска острого коронарного синдрома

С целью стратификации риска смерти и инфаркта миокарда у пациентов с ОКС в исследовании применяли бальную шкалу Grace (Global Registry of Acute Coronary Events). Расчет данных производили при помощи программного обеспечения ASK risk. Стратификации риска по шкале Grace определяет необходимость и экстренность проведения коронароангиографии у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (IB). Шкала Grace также позволяет оценить риск

летальности и развития ИМ как на госпитальном этапе, так и в течение 6 месяцев. Шкала разработана на основе данных более чем 11 тыс. пациентов и подтверждена в исследовании GUSTO (II) [58,176].

Стратификация риска в шкале Grace основана на: клинических данных - возраст, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, степень сердечной недостаточности по классификации Killip; наличие остановки сердца на момент поступления пациента; ЭКГ; биохимические маркеры - кардиоспецифические ферменты и уровень креатинина плазмы крови.

## 2.5. Методы статистического анализа

Проспективное исследование с элементами ретроспективного анализа, статистическая обработка материала проведена на персональном компьютере с помощью русифицированных программ: «Статистика 8.0», «Medcalc 12.5», «SPSS 17.0». В статистической обработке применялись t-критерий Стьюдента, для сравнения дисперсий двух вариационных рядов использовали Chi – критерий, использовался ROC анализ в бинарной логистической регрессии, анализ ANOVA, нейронные сети. Для непрерывных величин рассчитывали средние величины (M), стандартные отклонения (SD). Достоверность различий количественных признаков оценивалось при помощи t-критерия Стьюдента (при параметрическом распределении) и U-критерия Манна - Уитни (при непараметрическом распределении).

Для определения взаимосвязей между количественными параметрами применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена. При сравнения качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5% ( $p < 0,05$ ).

## **2.6. Этичность исследования**

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Диагностическое значение уровней плазменных концентраций ассоциированного с беременностью протеина плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1 при остром коронарном синдроме

Для того чтобы оценить диагностическое значение PAPP-A и IGF-I при ОКС проводили сравнительный анализ плазменных концентраций белков во всех группах исследования. Полученные результаты приведены в таблице 12.

Таблица 12 - Сравнительный анализ плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I в группах исследования

Диагноз	PAPP-A мМЕ/л, M±SD	IGF-I нг/мл, M±SD
Контрольная группа, n=40	1,72±0,75	163,52±6,47
Группа сравнения, n=40	3,57±1,29 p1<0,0001	173,63±8,26 p1<0,0001
ОКС, n=71	19,69±12,78 p1<0,0001 p2<0,0001	167,11±44,38 p1= 0,6 p2=0,3
ОКС без подъема сегмента ST, n=34	11,03±7,18 p1<0,0001 p2<0,0001	179,15±41,29 p1=0,02 p2=0,40
ОКС с подъемом сегмента ST, n=37	27,64±11,60 p1<0,0001 p2<0,0001 p3<0,0001	156,05±44,74 p1= 0,20 p2=0,01 p3=0,02

Примечание: p1 - сравнение с контрольной группой, p2 - сравнение с группой сравнения, p3 - сравнение с ОКС без подъема сегмента ST

Анализ белковых факторов во всех группах исследования позволил выявить значимое повышение плазменных концентраций PAPP-A у всех пациентов с ОКС. Уровни PAPP-A при ОКС с подъемом сегмента ST составили  $27,64 \pm 11,60$  мМЕ/л, а при ОКС без подъема сегмента ST -  $11,03 \pm 7,18$  мМЕ/л ( $p < 0,0001$ ).

Уровни плазменных концентраций IGF-I при ОКС с подъемом сегмента ST наименьшие и составили  $156,05 \pm 44,74$  нг/мл, а при ОКС без подъема сегмента ST определены наиболее высокие уровни белка -  $179,15 \pm 41,29$  нг/мл.

Повышение уровней IGF-I при ОКС без подъема сегмента ST оценивали, как возможное в сравнительном анализе с IGF-I в контрольной группе ( $p = 0,02$ ), а снижение концентрации IGF-I при ОКС с подъемом сегмента ST, как вероятное в сравнении с IGF-I при ОКС без подъема сегмента ST ( $p = 0,02$ ) и в группе сравнения ( $p = 0,01$ ).

Повышение концентрации IGF-I при ОКС без подъема сегмента ST не имеет статистической значимости при сравнении с уровнями IGF-I из группы сравнения ( $p = 0,4$ ).

Уровни плазменных концентраций IGF-I из группы исследования ОКС не выявляют статистических отличий с показателями IGF-I групп сравнения и контроля.

В процессе лечения и наблюдения за пациентами группы исследования диагностированы конечные точки ОКС: ИМ, НС, летальный исход от инфаркта миокарда. Полученные результаты PAPP-A и IGF-I повторно были анализированы с учетом исходов заболевания. В таблице 13 приведены уровни PAPP-A и IGF-I в группах исследования с целью анализа конечных точек ОКС [29].

Таким образом, аналогично таблице 12 отмечено статистически значимое повышение уровней PAPP-A у пациентов с ИМ  $26,72 \pm 11,26$  мМЕ/л, с максимальными значениями в группе летальности -  $27,7 \pm 7,1$  мМЕ/л. Плазменные концентрации PAPP-A у пациентов с НС также статистически ниже в 3,2 раза, чем у пациентов с ИМ, но выше в 4,8 раза и в 2,3 раза, чем у пациентов групп контроля и

сравнения соответственно (таблица 13).

Таблица 13 - Уровни плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I при исходе ОКС, в группах сравнения и контроля

Диагноз	PAPP-A мМЕ/л, M±SD	IGF-I нг/мл, M±SD
Контрольная группа, n=40	1,72±0,75	163,52±6,47
Группа сравнения, n=40	3,57±1,29 p1<0,0001	173,63±8,26 p1<0,0001
НС, n=27	8,22±3,15 p1<0,0001 p2<0,0001	179,68±44,09 p1=0,02 p2=0,39
ИМ, n=44	26,72±11,26 p1<0,0001 p2<0,0001 p3<0,0001	159,40±43,26 p1= 0,55 p2=0,04 p3=0,06
Летальный исход, n=9	27,7 ±7,1 p1<0,0001 p2<0,0001 p3<0,0001 p4=0,005	126,06 ±15,12 p1<0,0001 p2<0,0001 p3=0,001 p4 =0,02

Примечание: p1 - сравнение с контрольной группой, p2 - сравнение с группой сравнения, p3 - сравнение с НС, p4 – сравнение с ИМ

Уровни плазменных концентраций IGF-I при НС составили 179,68±44,09 нг/мл, и были статистически в 1,4 раза выше, чем в 9 случаях летального исхода от ИМ (p3=0,001). Уровни плазменных концентраций IGF-I при ИМ были ниже и составили 159,40±43,26 нг/мл, в 1,26 раза выше, чем в 9 случаях летального исхода



от ИМ ( $p=0,02$ ). В 9 случаях летального исхода уровни плазменной концентрации IGF-I самые низкие, в 1,3 и 1,29 раза ниже чем в группах сравнения и контроля значения ( $p<0,05$ ). Уровни IGF-I при НС не являются статистически значимыми в сравнении с уровнями IGF-I в группе сравнения ( $p=0,39$ ), аналогично, IGF-I при ИМ с уровнями IGF-I в контрольной группе ( $p=0,55$ ). Уровни плазменных концентраций IGF-I при НС в 1,12 раз выше, чем IGF-I при ИМ, но при этом сравнение не является статистически значимым, где  $p=0,06$ , и может рассматриваться как тенденциальность. Отмечена также обратная зависимость IGF-I и PAPP-A в 9 случаях летальности, а именно, концентрация IGF-I снизилась и составила  $126,06 \pm 15,12$  нг/мл, в то время когда концентрация PAPP-A у данных пациентов была самой высокой -  $27,7 \pm 7,1$  (таблица 13).

Прогнозирование исхода ОКС в ИМ или НС является актуальной проблемой в первые 24 часа заболевания. Для референции уровней плазменных концентраций IGF-I и PAPP-A, свойственных либо ИМ, либо НС, проводился ROC анализ с построением бинарной логистической модели при помощи модуля бинарной логистической регрессии. Результаты бинарной регрессии с использованием плазменных концентраций IGF-I и PAPP-A приведены в таблице 14.

Таблица 14 - Оценка адекватности моделей IGF-I и PAPP-A с помощью ROC анализа

Наименование	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
PAPP-A	0,9	0,03	<0,0001	0,84	0,97
IGF-I	0,6	0,06	0,035	0,51	0,75

Представленные данные ROC анализа демонстрируют отношение плазменных концентраций к исходу заболевания или ИМ, или НС.

Таким образом, что при пороге отсечения 0,5 чувствительность модели PAPP-A равна 100%, а специфичность – 88,6%, критерием оценки PAPP-A при ИМ является показатель более 14 мМЕ/л, а при НС, соответственно, менее 14 мМЕ/л (рисунок 2).

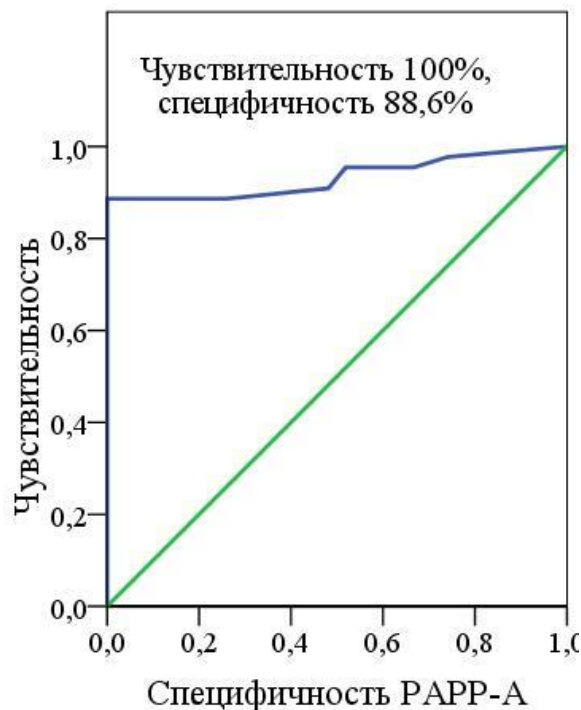


Рисунок 2 - ROC анализ PAPP-A при ОКС с исходом в ИМ или НС

В свою очередь, ROC анализ IGF-1 показал, что при пороге отсечения 0,5 чувствительность белка равна 81,5%, а специфичность - 47,7%, критерием оценки IGF-1 при ИМ является значение менее 152,4 нг/мл, а при НС, соответственно, более 152,4 нг/мл (рисунок 3).

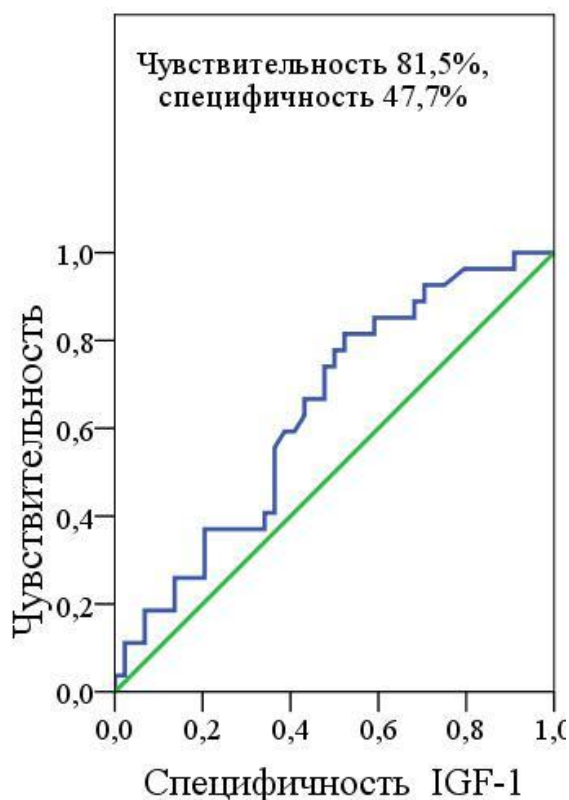


Рисунок 3 - ROC анализ IGF-1 при ОКС с исходом в ИМ или НС

Логистический анализ бинарной регрессии и исследование уровней плазменных концентраций PAPP-A и IGF-1 при ОКС позволили определить референс, характерный для исходов в НС и ИМ (таблица 15).

Таблица 15 - Диапазон значений плазменных концентраций PAPP-A и IGF-1 при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии

Наименование	ИМ	НС
PAPP-A, мМЕ/л	14 - 62	4 - 14
IGF-1, нг/мл	110,4 - 152,4	152,4 - 312

Приведенные данные таблицы 15 определяют исход ОКС в ИМ при повышенных уровнях PAPP-A, более 14 мМЕ/л, низких значениях IGF-1, менее 152,4 нг/мл, и наоборот: исход в НС при более низких уровнях PAPP-A, менее 14 мМЕ/л, более высоких IGF-1 - более 152,4 нг/мл.

### 3.2. Медико-биологические исследования ассоциированного с беременностью протеина плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1 у пациентов с острым коронарным синдромом

При проведении исследования гендерные свойства PAPP-A и IGF-I не были диагностированы, уровни плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I отражали общую динамику у обоих полов (таблица 16) [27].

Таблица 16 - Гендерный анализ белковых факторов роста и повреждения у пациентов с ОКС.

Пол	Группа исследования	PAPP-A мМЕ/л, М±SD	IGF-I нг/мл, М±SD
Мужчины, n=20	Контрольная группа	1,95±0,82	172,91±9,13
Женщины, n=20		1,50±0,60 p=0,05	166,48±5,43 p=0,002
Мужчины, n=19	Группа сравнения	3,57±1,21	172,91±9,13
Женщины, n=21		3,57±1,39 p=0,9	174,29±7,56 p=0,6
Мужчины, n=47	ОКС	20,87±13,66	175,54±45,73
Женщины, n=24		17,37±10,76 p=0,27	150,60±37,18 p=0,02
Мужчины, n=28	ИМ	29,64±10,64	164,50±43,83
Женщины, n=16		21,62±10,76 p=0,02	150,46±42,11 p=0,3
Мужчины, n=19	НС	7,94±3,30	191,80±44,66
Женщины, n=8		8,87±2,85 p=0,04	150,88±27,26 p=0,02

## Продолжение таблицы 16

Мужчины, n=4	Летальный исход	29,00±2,94	127,50±23,62
Женщины, n =5		26,80±9,57	124,92±5,94
		p=0,6	p=0,8

Незначительные отличия концентраций PAPP-A и IGF-I у мужчин и женщин можно объяснить неоднородностью групп исследования. Статистический анализ гендерного детерминирования исхода ОКС опосредован Chi-square тестом 2x2.

При этом, предполагаемый гендерный исход заболевания в инфаркт миокарда имеет статистические показатели  $\chi^2=0,1$ ,  $p=0,74$ , вероятность летального исхода -  $\chi^2=1,2$ ,  $p=0,27$ . В данных вариациях исход ОКС не зависит от половой принадлежности,  $p>0,05$ .

Исследование повозрастных свойств белков определило независимое повышение уровней PAPP-A у всех пациентов с ОКС и отрицательную корреляцию плазменных концентраций IGF-I с возрастом пациентов ОКС. Данные исследования представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Сравнительный анализ плазменных концентраций PAPP-A, IGF-I и возрастов пациентов групп исследования

Группа исследования	Возраст, лет	PAPP-A мМЕ/л, M±SD	IGF-I нг/мл, M±SD
Контрольная группа	20-29, n=9	2,55±0,88	160,16±6,29
	30-39, n=7	1,71±0,48	161,04±8,23
	40-49, n=16	1,56±0,51	166,79±5,46
	50-59, n=6	1,16±0,40	162,45±4,58
	60-70, n=2	1,00±0,00	164,30±5,93

Продолжение таблицы 17

Группа сравнения		29-39, n=7	4,44±1,34	173,68±10,40
		40-49, n=8	3,75±1,66	171,43±8,17
		50-59, n=12	3,16±1,33	174,66±9,68
		60-70, n=13	3,53±0,96	174,00±6,24
ОКС		40-49, n=13	25,38±17,89	191,73±45,44
		50-59, n=25	18,04±11,25	176,82±34,91
		60-70, n=33	18,69±11,23	150,06±44,73
ОКС	ИМ	40-49, n=9	34,00±14,34	203,22±44,44
		50-59, n=12	28,16±7,03	167,62±34,75
		60-70, n=23	23,13±10,58	137,96±32,14
	НС	40-49, n=4	6,00±2,82	165,87±41,30
		50-59, n=13	8,69±3,30	185,30±34,16
		60-70, n=10	8,50±2,99	177,89±57,93
Летальный исход		40-49, n=1	30,00±0,00	160,00±0,00
		50-59, n=2	31,50±3,53	128,50±9,19
		60-70, n=6	26,16±8,28	119,60±8,13

Приведенные данные свидетельствуют о повышении уровней плазменных концентраций PAPP-A во всех возрастных группах ОКС. Плазменные концентрации IGF-I при ОКС определили зависимость от возраста пациента ОКС, определены отрицательные корреляции ( $p=0,01$ , а  $r=-0,3$ ). Графическое представление корреляции уровней IGF-I с возрастом пациента приводится на рисунке 4 [27].

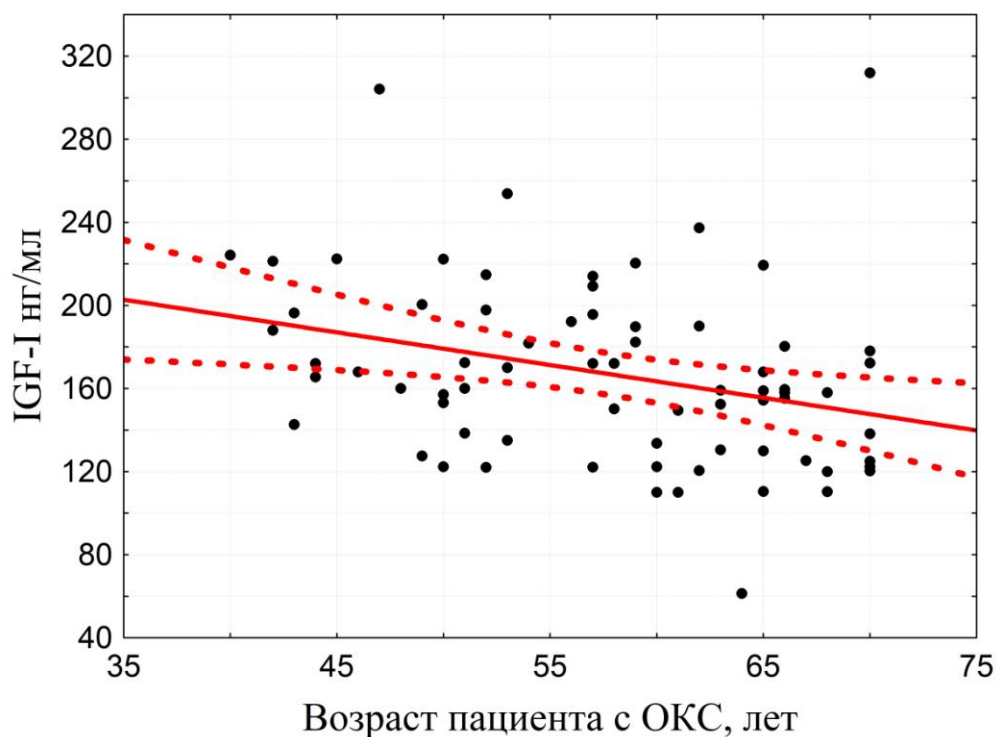


Рисунок 4 - Повозрастные свойства IGF-I у пациентов с ОКС

Полученная корреляция между IGF-I и возрастом пациента с ОКС свидетельствует: «чем старше пациент с ОКС, тем ниже плазменные концентрации IGF-I». У пациентов с ИМ, а также выявлены статистически значимые связи уровней IGF-I с возрастом пациентов, где  $p=0,0001$  и  $r=-0,5$ . В последнем статистическом анализе корреляция выше, но также сохраняет негативный принцип - «чем старше пациент, тем ниже плазменные концентрации IGF-I». В 9 случаях летальности, корреляции не выявлено,  $r=-0,5$ ,  $p=0,1$ , что, вероятно, обусловлено небольшой долей летальности в группе исследования и очевидно требует дальнейшего исследования.

Патогенез ИБС имеет хроническое течение и представлен периодами обострения и ремиссии. В рамках «сердечно-сосудистого континуума» стратификационными факторами риска ОКС являются анамнестические данные – длительность ИБС и АГ. Влияние длительности ИБС и АГ на исход ОКС приведены в таблице 18 [32].

Таблица 18 - Влияние анамнеза на уровни PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС

Анамнез	PAPP-A		IGF-I	
	ИБС, лет	АГ, лет	ИБС, лет	АГ, лет
ОКС, n=71	r= -0,08 p=0,47	r= -0,08 p=0,50	r= -0,21 p=0,06	r= -0,17 p=0,14
ИМ, n=44	r= -0,14 p=0,33	r= -0,12 p=0,43	r= -0,50 p=0,001	r= -0,54 p=0,0001
НС, n=27	r= -0,05 p=0,78	r= -0,04 p=0,82	r=0,23 p=0,23	r=0,48 p=0,01
Летальный исход, n=9	r= -0,37 p=0,31	r= -0,33 p=0,38	r= -0,67 p=0,04	r= -0,57 p=0,10

Таким образом, анамнестические факторы риска сердечно-сосудистых событий - длительность ИБС и АГ не являются детерминированной причиной возникновения ОКС, но при этом имеют прогностическое значение для исхода заболевания.

Корреляционный анализ PAPP-A и IGF-I со стратификационными факторами риска ОКС качественным способом открывает возможности аналитического соотнесения белков с патогенетическими процессами ОКС, в частности, определение вероятности исхода в конечные точки.

При НС положительная корреляция уровней IGF-I и длительности АГ (r=0,48, p=0,01), как показатель вероятности благоприятного исхода ОКС без повреждения миокарда - «чем больше продолжительность АГ лет в анамнезе у пациента, тем больше вероятности исхода ОКС в НС» (рисунок 5) [32].



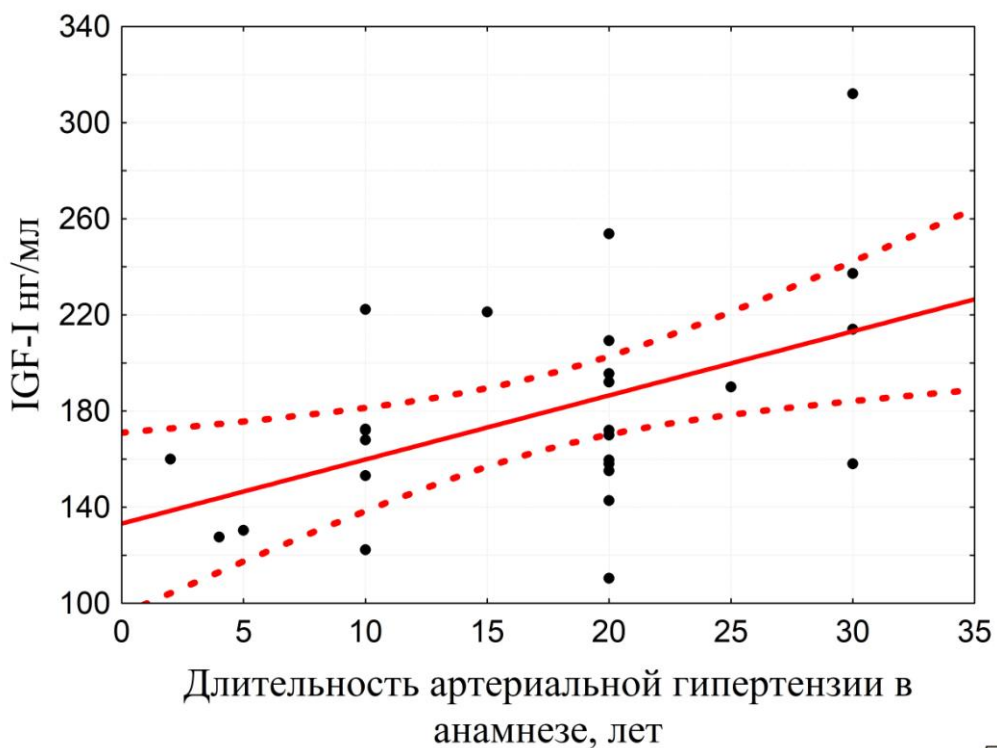


Рисунок 5 – Корреляция плазменных концентраций IGF-I при НС с длительностью АГ в анамнезе

Полученные данные определяют, что исход ОКС в НС возможен в период длительности АГ 1,5 лет, и наиболее вероятен при плазменных концентрациях IGF-I от 130 нг/мл.

При исходе в ИМ отрицательная корреляция уровней IGF-I с длительностью АГ в анамнезе ( $r = -0,54$ ,  $p = 0,0001$ ) свидетельствует о неблагоприятном исходе ОКС с повреждением миокарда - «чем меньше продолжительность АГ лет в анамнезе у пациента, тем больше вероятности исхода ОКС в ИМ» (рисунок 6) [32].

На графике рисунка 6 представлено, что исход ОКС в ИМ возможен в дебюте АГ, и наиболее вероятен при плазменных концентрациях IGF-I от 140 нг/мл. Пациенты с ОКС, в анамнезе которых длительность АГ более 10 лет, исход ОКС в ИМ вероятен при плазменных концентрациях IGF-I от 120 нг/мл.

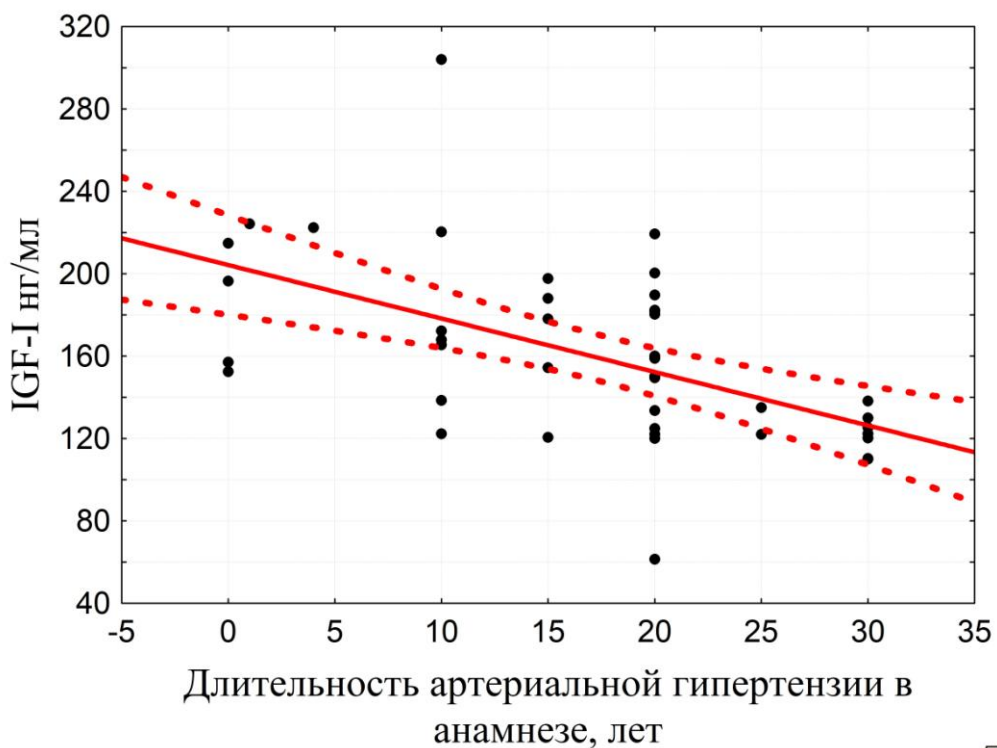


Рисунок 6 - Корреляция плазменных концентраций IGF-I при ИМ с длительностью АГ в анамнезе

Аналогичная отрицательная корреляция IGF-I с длительностью ИБС в анамнезе у пациентов с ОКС средней ( $r=-0,50$ ,  $p=0,001$ ) и высокой ( $r=-0,67$ ,  $p=0,04$ ) степеней свидетельствует о возможном негативном прогнозе ИМ и летального исхода от него (рисунок 7) [32].

На графике рисунка 7 представлено, что исход ОКС в ИМ возможен в дебюте заболевания. ИМ наиболее вероятен при плазменных концентрациях IGF-I от 110 нг/мл; «чем больше продолжительность ИБС лет в анамнезе у пациента, тем более вероятны ИМ и летальность от него»

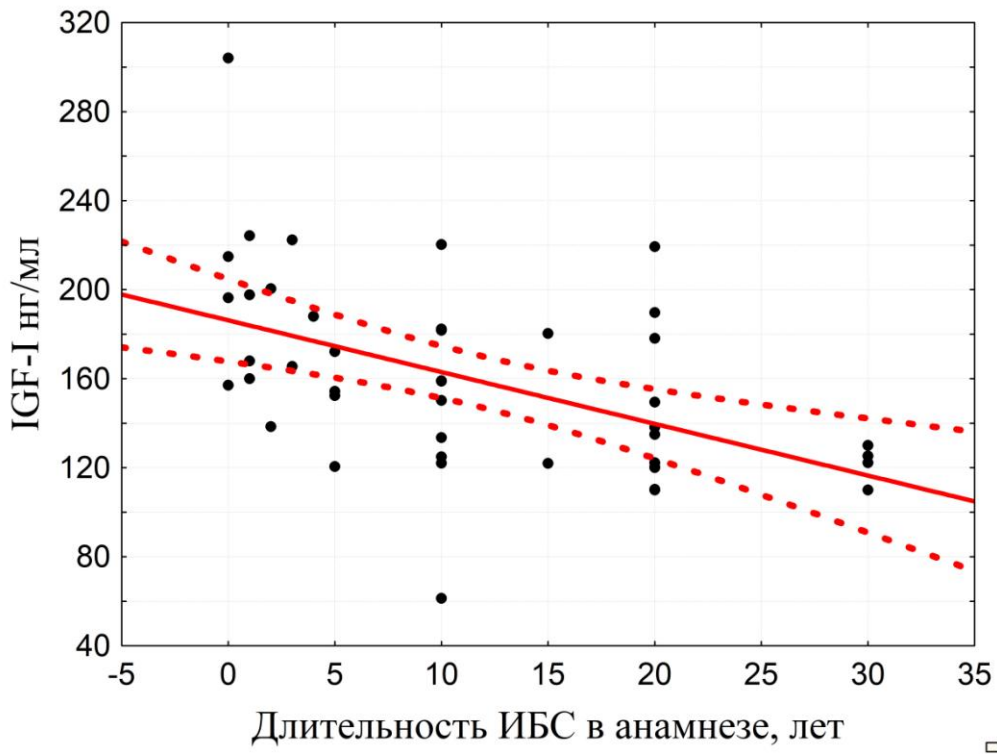


Рисунок 7 - Корреляция плазменных концентрации IGF-I при ИМ с длительностью ИБС в анамнезе

Стратификационные факторы риска ОКС не ограничиваются длительностью АГ и ИБС, при этом отягощающими предикторами заболевания являются повторные сосудистые атаки, нарушения ритма сердца при поступлении. Сравнительный анализ PAPP-A и IGF-I по отягощающим факторам риска в анамнезе, в частности, нарушение мозгового кровообращения, ИМ и нарушения ритма на догоспитальном этапе, представлен ниже в таблице 19 [32].

В настоящем исследовании определяются уровни плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС, сосудистый анамнез которых отягощенный. Известно, что атеротромботическое поражение коронарных сосудов не имеет строгой типичной локализации и закономерности повторного локализованного развития в прежнем месте, поэтому предположение о снижении потенциала секреции PAPP-A и IGF-I в период повторной сосудистой атаки достоверно незначимо ( $p > 0,05$ ).

Таблица 19 - Плазменные концентрации PAPP-A и IGF-I по отягощающим факторам анамнеза

Отягощающие факторы	PAPP-A мМе/л, M±SD		IGF-I нг/мл, M±SD	
Перенесенный ИМ, n=21	17,00±11,97	p1=0,2	169,58±48,00	p1=0,2
Без очаговой патологии миокарда в анамнезе, n=50	20,82±13,06		166,07±43,24	
Фибрилляция предсердий на догоспитальном этапе, n=10	15,40±11,41	p2=0,2	163,02±57,42	p2=0,7
Нарушения ритма не выявлены, n=61	20,39±12,94		167,78±42,43	
ОНМК в анамнезе, n=10	15,70±7,37	p3=0,2	155,78±35,23	p3=0,3
Без поражения головного мозга в анамнезе, n=61	20,34±13,39		168,97±45,68	

Примечание: p1- сравнение белков при перенесенном ИМ и без очаговой патологии миокарда в анамнезе, p2 – сравнение белков при фибрилляции предсердий и без нарушения ритма в анамнезе, p3 – сравнение белков при ОНМК и без поражения головного мозга в анамнезе.

По данным литературных источников (Bayes-Genis, A., 2000) повышение секреции PAPP-A сопровождается рост уровней плазменной концентрации IGF-I. В настоящем исследовании посредством корреляционного анализа у пациентов с ИМ была выявлена положительная статистическая связь средней степени (рисунок 8) [32].

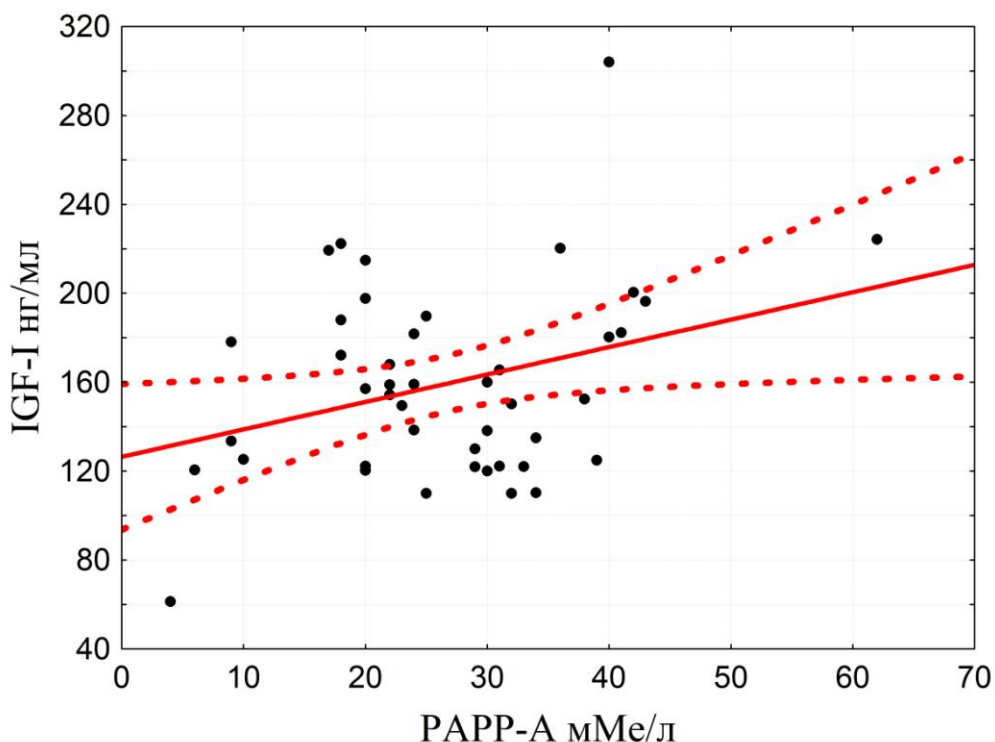


Рисунок 8 - Корреляция плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I у пациентов с ИМ

Таким образом, уровни плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I взаимно прогрессируют и имеют статистически значимые показатели ( $r=0,32$ ,  $p=0,03$ ): «чем выше уровни плазменных концентраций PAPP-A, тем выше уровни IGF-I».

В рамках сердечно-сосудистого континуума ОКС сопровождаются тяжелыми осложнениями других органов и систем. В частности, вследствие нарушения гемодинамики и гипоперфузии почечных сосудов развивается острое повреждение почек (ОПП).

Анализ показателей функции почек показал, что уровни плазменных концентраций креатинина и мочевины не имели значительных отклонений от нормы. Исключением можно считать азотвыделение у пациентов с НС, при этом уровни

креатинина и мочевины оказались самыми высокими (таблица 20) [28].

Однако, при детальном анализе отмечалось снижение клиренса в 28% случаев ОКС по расчетной формуле СКФ Cockcroft-Cauld, в 30% - по СКФ EPI.

Таблица 20 - Показатели функции почек у пациентов с ОКС в зависимости от исхода заболевания

	ИМ, n=44, M±SD	НС, n=27, M±SD	Досуточная летальность, n=8, M±SD	Благоприятный исход для жизни, n=62, M±SD
Креатинин, мкмоль/л	95,72±21,61	101,29±25,17 p1=0,3	102,55±26,19	97,16±22,67 p2=0,4
Мочевина, ммоль/л	6,68±1,92	6,24±2,23 p1=0,3	6,94±1,55	6,45±2,10 p2=0,3
СКФ Cockroft Cauld, мл/мин	87,15±30,05	82,44±25,83 p=0,5	79,33±26,25	86,24±28,82 p2=0,7
СКФ Cockroft Cauld, приведенная к поверхности тела	77,52±21,73	76,40±24,02 p1=0,8	71,55±21,19	77,90±22,70 p2=0,6
СКФ MDRD, мл/мин	71,93±20,22	72,88±24,25 p1=0,8	63,88±15,81	73,51±22,23 p2=0,3
СКФ EPI, мл/мин	73,04±21,77	70,48±20,13 p1=0,6	64,44±17,01	73,17±21,47 p2=0,4

Согласно критериям RIFLE умеренное снижение СКФ указывает на риск ОПП у пациентов с ОКС (рисунки 9,10) [120].

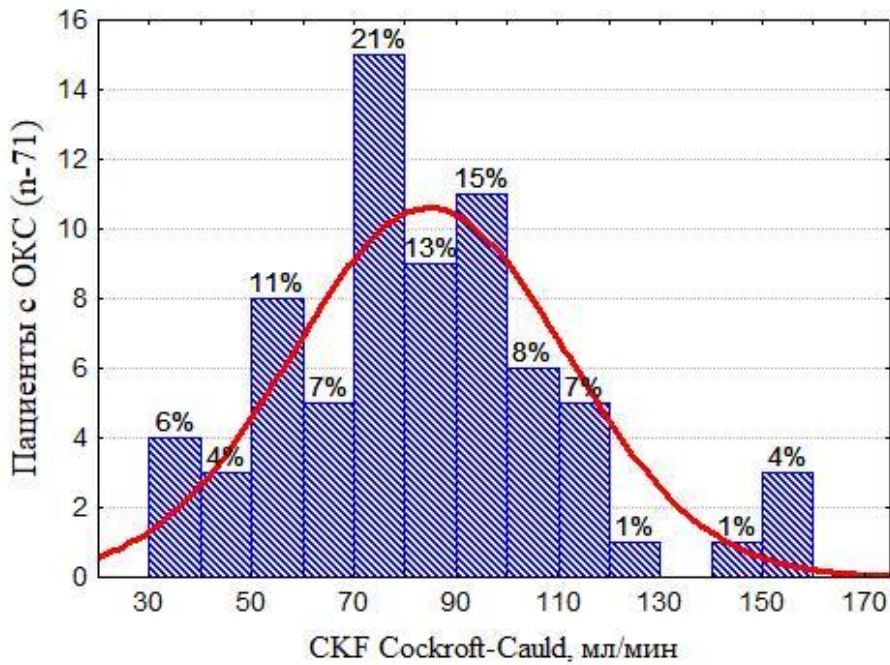


Рисунок 9 - Уровни СКФ у пациентов с ОКС по расчетной формуле СКФ Cockcroft-Cauld

На графике рисунка 9, представлено, что в 28% случаев ОКС снижение уровней СКФ Cockcroft-Cauld на 25% свидетельствует о риске ОПП.

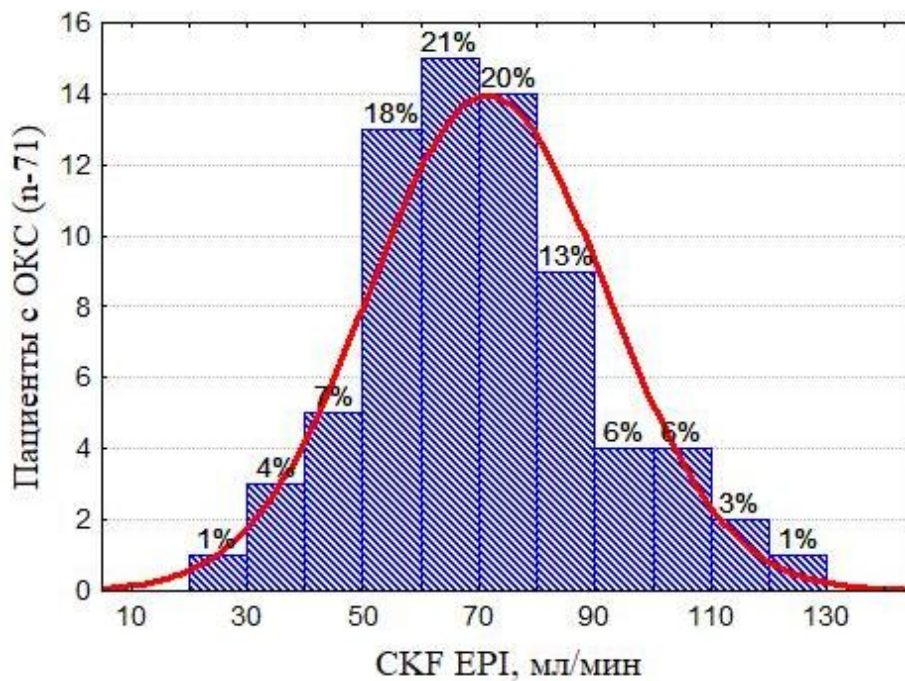


Рисунок 10 - Уровни СКФ у пациентов с ОКС по расчетной формуле СКФ EPI

Аналогичное снижение уровней СКФ по расчетной формуле EPI у 30% пациентов с ОКС также отражает риск ОПП.

Согласно классификации KDIGO, у 13% пациентов с ОКС определили повышение уровней креатинина на 26.5 мкмоль/л и/или в 1,5 выше предполагаемого в течение последних 7 дней исходного значения, что соответствует 1 степени тяжести ОПП (рисунок 11) [132].

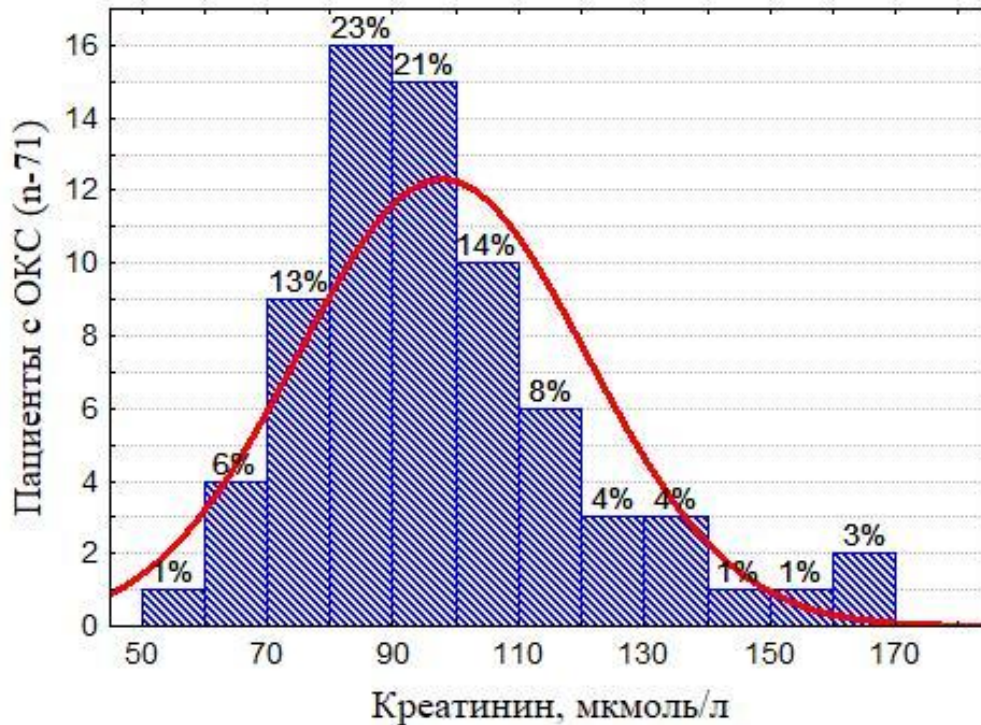


Рисунок 11 - Уровни плазменной концентрации креатинина у пациентов с ОКС

В настоящем исследовании определено, что у 13% пациентов с ОКС уровни креатинина более 120 мкмоль/л, что соответствует 1 степени тяжести ОПП.

Совокупное умеренное снижение СКФ и умеренное повышение креатинина в 30% случаев ОКС, свидетельствует о системном поражении при острой коронарной патологии.

С целью исследования системного влияния PAPP-A и IGF-I при ОКС в настоящем исследовании оценивали корреляционный анализ между белковыми



факторами роста и повреждения с показателями функции почек. Выявлено, что PAPP-A не имеет статистически значимых данных с показателями функции почек. Корреляции IGF-I с показателями функции почек у пациентов с ОКС приведены в таблице 21 [28].

Таблица 21 - Корреляции IGF-1 с показателями функции почек у пациентов с ОКС

	ИМ, n=44	НС, n=27	Суточная летальность, n=8	Благоприятный исход для жизни, n=62
Креатинин, мкмоль/л	r=0,26 p=0,086	r=0,58 p=0,002	r=0,03 p=0,94	r=0,53 p=0,0001
Мочевина, ммоль/л	r=-0,06 p=0,69	r=0,39 p=0,041	r=-0,03 p=0,93	r=0,23 p=0,13
СКФ Cокroft Cauld	r=-0,05 p=0,73	r=-0,53 p=0,004	r=0,30 p=0,46	r=-0,36 p=0,021
СКФ Cокroft Cauld, приведенная к поверхности тела	r=-0,02 p=0,86	r=-0,52 p=0,005	r=0,28 p=0,48	r=-0,32 p=0,042
СКФ MDRD	r=-0,11 p=0,46	r=-0,47 p=0,012	r=0,19 p=0,64	r=-0,32 p=0,039
СКФ EPI	r=-0,06 p=0,68	r=-0,47 p=0,013	r=0,22 p=0,58	r=-0,27 p=0,08

Таким образом, выявлены статистически значимые положительные связи средней степени IGF-1 с показателями азотовыделительной функции почек при благоприятном исходе ОКС, а также отрицательные связи средней степени IGF-1 с уровнями СКФ при нестабильной стенокардии (рисунки 12,13) [28].

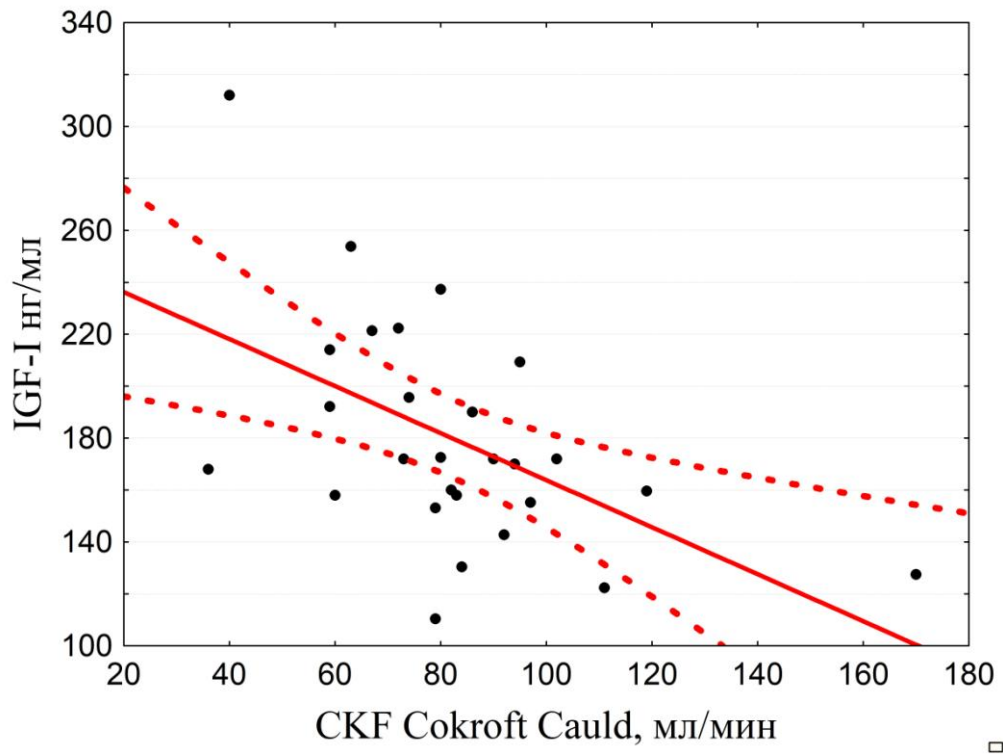


Рисунок 12 - Корреляция уровней плазменных концентраций IGF-1 и СКФ Cockcroft-Cauld при НС

При исходе заболевания в НС плазменные концентрации IGF-1 отрицательно коррелируют с уровнями СКФ Cockcroft-Cauld ( $r=-0,53$ ,  $p=0,004$ ): «чем выше плазменные концентрации IGF-1, тем ниже показатели СКФ Cockcroft-Cauld», что может быть свидетельством ОПП у пациентов с исходом в НС, в патогенезе которого IGF-1 выполняет репаративные функции [28].

График рисунка 13 иллюстрирует, что плазменные концентрации IGF-1 положительно коррелируют с уровнями креатинина ( $r=0,53$ ,  $p=0,0001$ ): «чем выше уровни IGF-1, тем выше показатели креатинина крови у пациентов ОКС в случаях благоприятного исхода для жизни». Данная вероятность ОПП у пациентов с благоприятным исходом для жизни не исключает репаративная роль IGF-1 с системным характером.

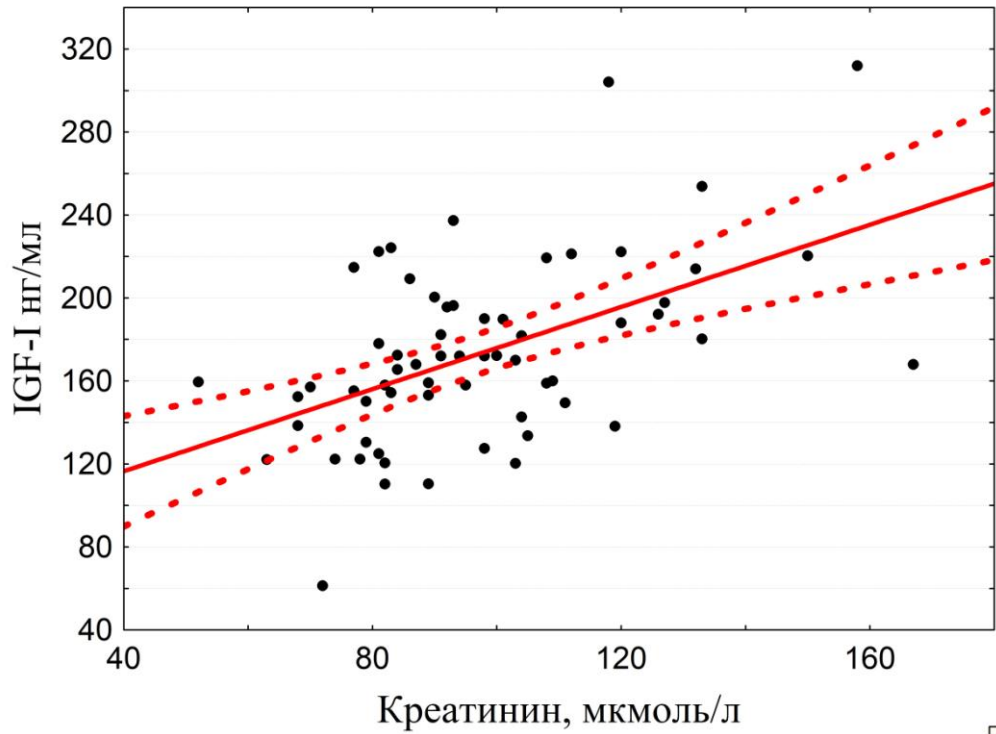


Рисунок 13 - Корреляция уровней плазменных концентраций IGF-1 и креатинина при благоприятном исходе

### 3.3. Корреляция уровней плазменных концентраций ассоциированного с беременностью протеина плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1 с маркерами острого коронарного синдрома

Все пациенты с ОКС были доставлены в стационар в период 24 часов от начала заболевания, 60,5% всех госпитализированных в первые 10 часов. При поступлении у всех пациентов производился забор крови для анализа плазменных концентраций PAPP-A. Уровни плазменных концентраций PAPP-A на момент госпитализации в зависимости от времени начала ОКС приведены на рисунках 14, 15 [26].



Рисунок 14- Уровни плазменных концентраций РАРР-А в первые сутки ОКС

Повышение плазменной концентрации РАРР-А происходит в первые 2 часа от начала острой коронарной патологии, максимальные уровни РАРР-А соответствуют 5 часам клинической атаки с последующим спадом и повторным небольшим пиком концентрации в 7-9 часов от начала заболевания. Концентрации РАРР-А во вторую половину первых суток острой коронарной патологии снижаются и график уровней соответствует равномерному плато, что может свидетельствовать о временном завершении деструктивного процесса, однако уже к концу первых суток уровни белка снова повышаются, что объясняется массивным внутрисосудистым тромбозом и деструкцией атеросклеротических бляшек по типу «цепной реакции».

Исследования плазменных концентраций тропонина I также исследовались у всех пациентов с ОКС с момента поступления в стационар.

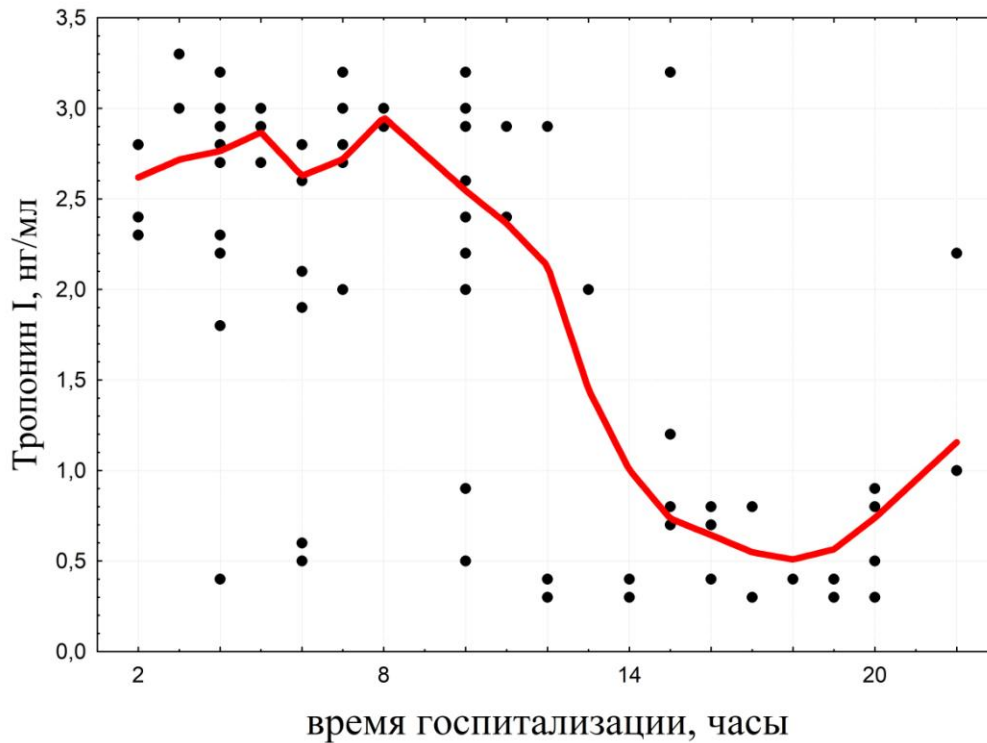


Рисунок 15 - Уровни плазменных концентраций тропонина I в первые сутки ОКС

Повышение уровней тропонина I начинается в первые 2 часа клинической картины ОКС, с пиком концентрации в течение 10 часов заболевания, далее аналогично уровням PAPP-A отмечается снижение концентрации в виде плато и повторный небольшой подъем к началу следующих суток.

Представленные графики (рисунки 14,15) определяют схожие кривые плазменных концентраций PAPP-A и тропонина I в первые 24 часа ОКС. С целью определения статистических закономерностей двух процессов в настоящем исследовании проводился корреляционный анализ, в результате которого была выявлена положительная связь высокой степени ( $r=0,67$ ,  $p=0,0001$ ). Полученные данные иллюстрированы на рисунке 16 [26].

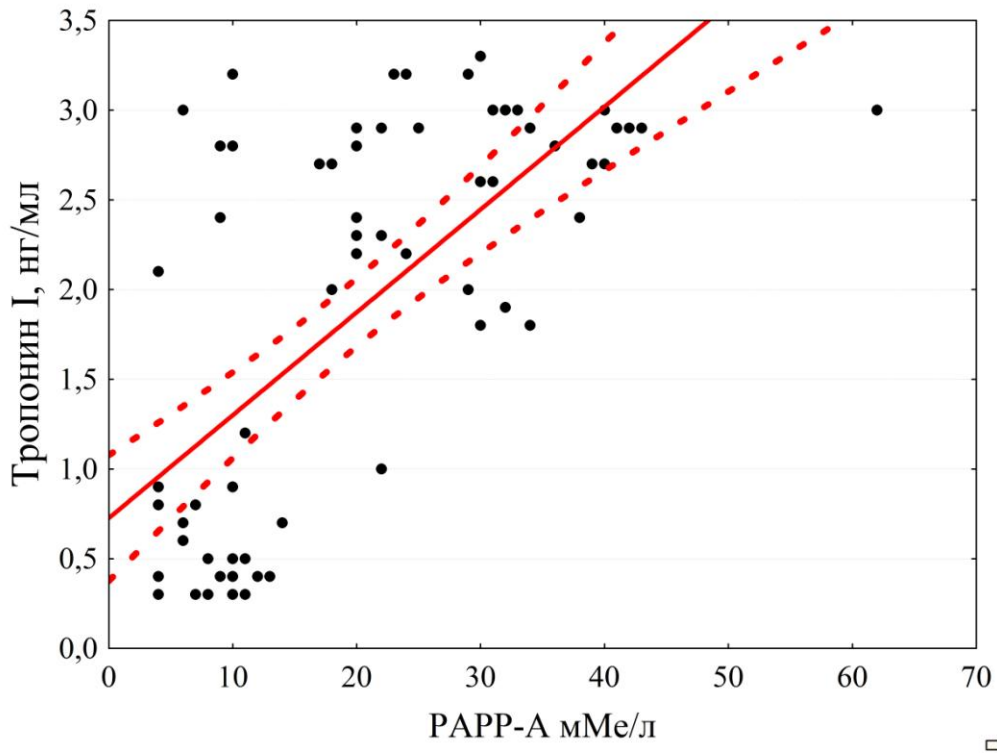


Рисунок 16 - Корреляция уровней РАРР-А и тропонина I у пациентов с ОКС

В настоящем исследовании определено, при ОКС положительная корреляция между уровнями РАРР-А и тропонином I является основой положения: «чем выше уровни плазменных концентраций РАРР-А, тем выше уровни тропонина I при ОКС».

Статистический анализ РАРР-А с другими маркерами ОКС (СРБ, ЛДГ1 и КФК-МВ) выявил наличие следующих корреляций и представлен в таблице 22[26].

Таблица 22 - Корреляция уровней РАРР-А с маркерами некроза и острой фазы воспаления у пациентов с ОКС

	СРБ, ед/мл	ЛДГ1, ед/мл	КФК-МВ, ед/мл
РАРР-А, mMе/л	r=0,23	r=0,40	r=0,19
	p=0,05	p=0,001	p=0,09

Таким образом, определена статистическая средняя корреляция РАРР-А с уровнями ЛДГ1 ( $p=0,001$ ,  $r=0,40$ ). Целесообразность лабораторного анализа ЛДГ1 в неотложной кардиологии заключается в определении очагово – некротического процесса в миокарде, этиология которого может быть разнообразной и требует дополнительного исследования, поэтому одновременное повышение плазменных концентраций РАРР-А и ЛДГ1 совокупно способствуют дифференциальному диагнозу ИМ.

Корреляция уровней плазменных концентраций РАРР-А и КФК-МВ в данном исследовании не выявлена, что не противоречит клиническим значениям КФК-МВ - маркер некроза мышечной ткани, повышение которого прямо не связано с повреждением атеросклеротической бляшки.

Определена положительная корреляция уровней плазменных концентраций РАРР-А и СРБ ( $p=0,05$ ,  $r=0,23$ ). Тем не менее, исследования 8 случаев суточной летальности РАРР-А выявили статистически значимые отрицательные корреляции с СРБ ( $p=0,04$ ,  $r=-0,71$ ) [26]. Повышение уровней плазменных концентраций СРБ при ОКС не противоречит литературным данным, СРБ - гуморальный фактор иммунитета и носит системный характер, а первые сутки ОКС преобладает локальный процесс массивного воспаления и тромбоза коронарных артерий.

В исследовании «суточной выживаемости» у пациентов с ОКС выявлено, что РАРР-А имеет статистически значимые корреляции средней ( $p=0,001$ ,  $r=0,39$ ) и высокой степени ( $p=0,0001$ ,  $r=0,66$ ) с маркерами некроза ЛДГ1 и тропонином I соответственно (таблица 23) [26].

Таким образом, во всех случаях «суточной выживаемости» повышение концентраций РАРР-А и маркеров некроза ЛДГ1 и тропонина I, явилось относительно благоприятным фактором прогноза и свидетельством очагово – некротического процесса в миокарде.

Таблица 23 - Корреляция уровней PAPP-A с маркерами некроза и острой фазы воспаления в случаях «суточной выживаемости» в группе ОКС, n=63

	СРБ, нг/мл	ЛДГ1, нг/мл	КФК-МВ, нг/мл	Тропонин I, нг/мл
PAPP-A, мМе/л	r=0,19 p=0,13	r=0,39 p=0,001	r=0,21 p=0,08	r=0,66 p=0,0001

Особое внимание в исследовании уделено липидным нарушениям: у всех пациентов с ОКС диагностировали метаболический синдром, включая дислипидемию. Однако, статистических корреляций между PAPP-A и показателями липидного профиля не выявлено.

Исключением являются 9 случаев общей летальности, где выявлена отрицательная корреляция между уровнями плазменных концентраций PAPP-A и ЛПВП (p=0,001, r=-0,89). Во всех случаях общей летальности выявлены высокие уровни PAPP-A и низкие – ЛПВП.

Низкие концентрации ЛПВП объясняют патогенез дестабилизации атеросклеротической бляшки при ОКС, а повышение уровней PAPP-A выступает, как анализатор ее нестабильности.

При сравнении уровней IGF-I у пациентов с ОКС с благоприятным исходом и умерших в первые 24 часа, выявлено, у 63 пациентов с ОКС при благоприятном исходе уровни IGF-I выше и составили 172,31±44,17 нг/мл, а в 8 случаях досуточной летальности были значительно ниже - 126,16±16,17 нг/мл (рисунок 17).

Плазменные концентрации IGF-I в первые 24 часа ОКС представляют прогноз суточной летальности [30]. Уровни IGF-I в 8 случаях суточной летальности в 1,36 раз ниже, чем у пациентов с исходом в ИМ или НС (рисунок 17).



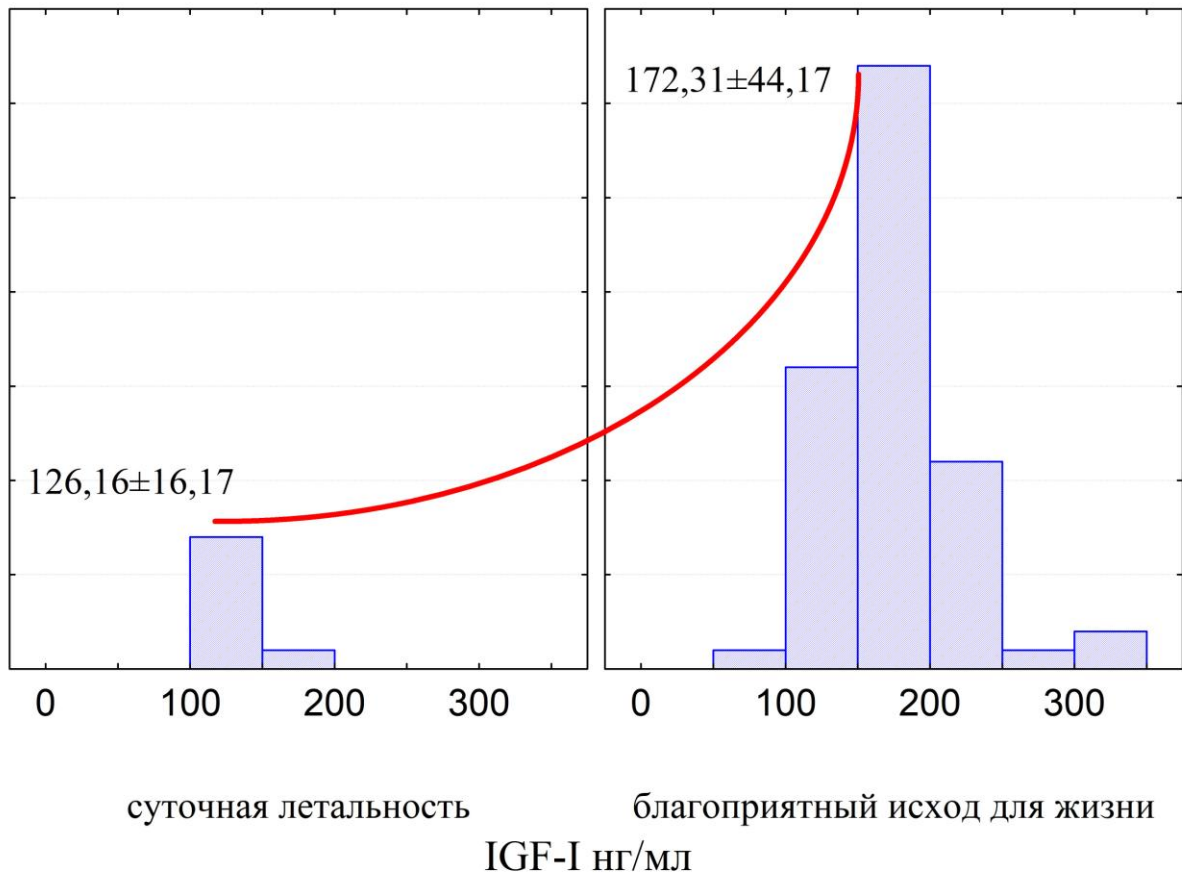


Рисунок 17- Уровни IGF-I у пациентов с ОКС в первые 24 часа

Сравнительный анализ плазменных концентраций IGF-I в двух подгруппах ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST показал, что уровни IGF-I у 34 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST выше и составили  $179,15 \pm 41,29$  нг/мл, а у 37 пациентов ОКС с подъемом сегмента ST ниже и составили  $156,05 \pm 44,78$  нг/мл.

Согласно литературным данным ОКС с подъемом сегмента ST в первые 24 часа имеет наиболее неблагоприятный прогноз для жизни, анализ уровней IGF-I в двух подгруппах ОКС также не противоречит им. [162,178].

### 3.4. Прогностическое значение уровней плазменных концентраций ассоциированного с беременностью протеина плазмы - А и инсулиноподобного фактора роста - 1 у пациентов с острым коронарным синдромом

В настоящее время разработаны и повсеместно используются стратификационные шкалы TIMI, Grace, Pursuit, Cardillac, Рекорд, применение которых практически оправдано для определения риска, как индикации качества оказания помощи пациентам с ОКС. С другой стороны, все прогностические программы ОКС подчинены условиям времени и рациональности.

Актуальной является задача поиска нового современного биомаркера ОКС, содержащего в себе не только футурологический характер, но и способного быть составной частью прогностической модели исхода ОКС. Многогранный статистический анализ плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I при ОКС, включая предсказательный метод Каплана - Маера, показал, что белки определяют прогноз выживаемости в период госпитализации (рисунки 18,19).

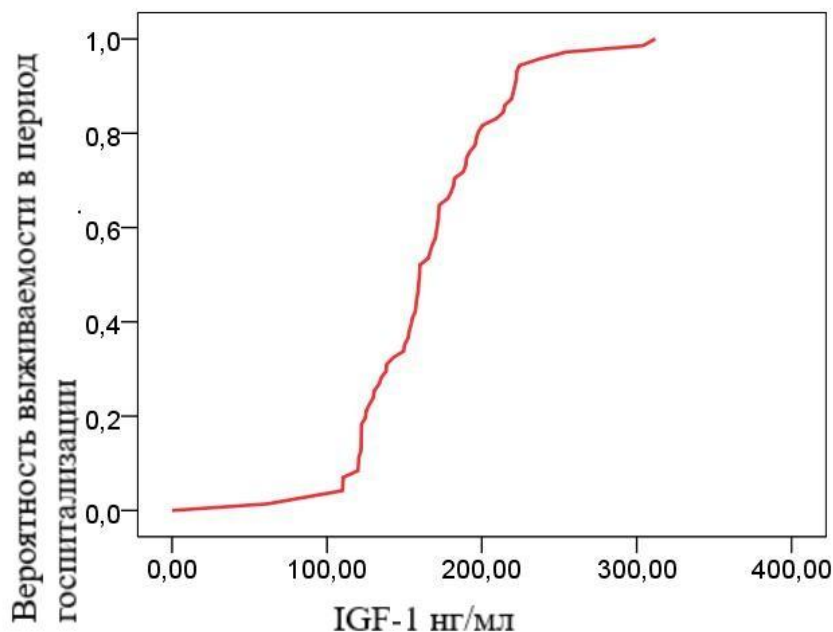


Рисунок 18 - Выживаемость пациентов ОКС в период госпитализации по уровню плазменной концентрации IGF-1

Представленные данные графика (рисунок 18) свидетельствуют, что тем ниже уровни плазменной концентрации IGF-1, тем выше вероятности негативного исхода ОКС, при этом медиана выживаемости IGF-1 составила 160 нг/мл,  $p < 0,05$ . Таким образом, благоприятный прогноз для жизни в период госпитализации при значении плазменной концентрации IGF-1 более 160 нг/мл, неблагоприятный прогноз для жизни, соответственно, менее 160 нг/мл.

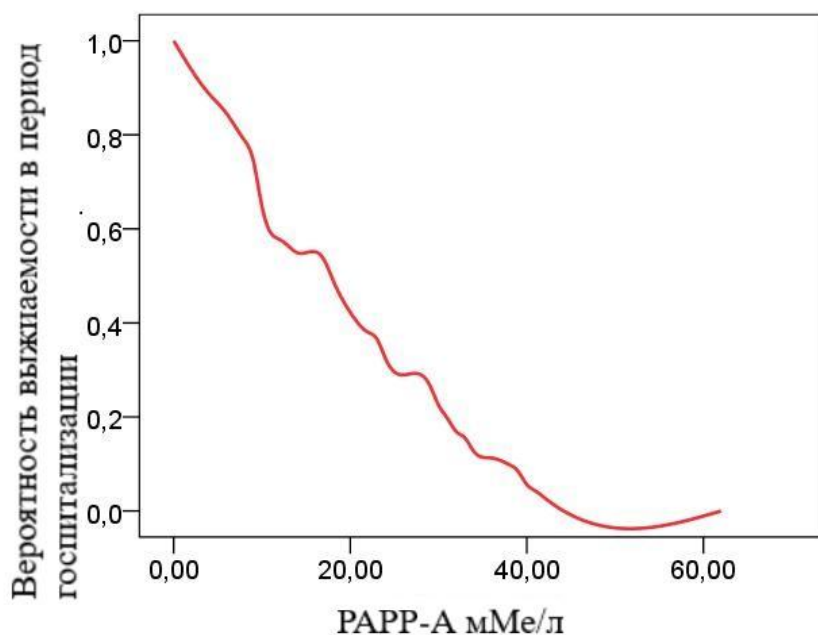


Рисунок 19 - Выживаемость пациентов ОКС в период госпитализации по уровню плазменной концентрации PAPP-A

В настоящем исследовании определено, что чем ниже уровни плазменной концентрации PAPP-A, тем выше вероятность выживания при ОКС, медиана выживаемости PAPP-A при этом составила 18 мМе/л,  $p < 0,05$ . Благоприятный прогноз для жизни в период госпитализации при значении плазменной концентрации PAPP-A менее 18 мМе/л, неблагоприятный прогноз, соответственно, более 18 мМе/л.

В период госпитализации летальный исход составил 9 случаев. С целью

верификации прогноза выживаемости пациентов ОКС госпитальная летальность включена в исследование бинарной логистической модели мониторинга благоприятного и неблагоприятного исходов для жизни в период лечения в стационаре.

Результаты бинарной регрессии уровней плазменных концентраций IGF-I и PAPP-A приведены в таблице 24, рисунки 20,21.

Таблица 24 - Оценка адекватности моделей IGF-I и PAPP-A в при благоприятном для жизни исходе заболевания в период госпитализации.

Наименование	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
PAPP-A	0,7	0,06	0,0005	0,62	0,83
IGF-I	0,8	0,05	<0,0001	0,76	0,93

Таким образом, при пороге отсечения 0,5 чувствительность модели PAPP-A равна 75,8%, а специфичность – 88,9%, критерием оценки PAPP-A является концентрация  $\leq 24$  мМе/л (рисунок 20).

Прогностическая модель PAPP-A - это качественный классификатор, отражающий прогноз пациентов с ОКС, при этом если уровни плазменных концентраций PAPP-A менее 24 мМе/л, то вероятен благоприятный прогноз для жизни, а если уровни плазменных концентраций более 24 мМе/л- негативный прогноз для жизни и заболевания.

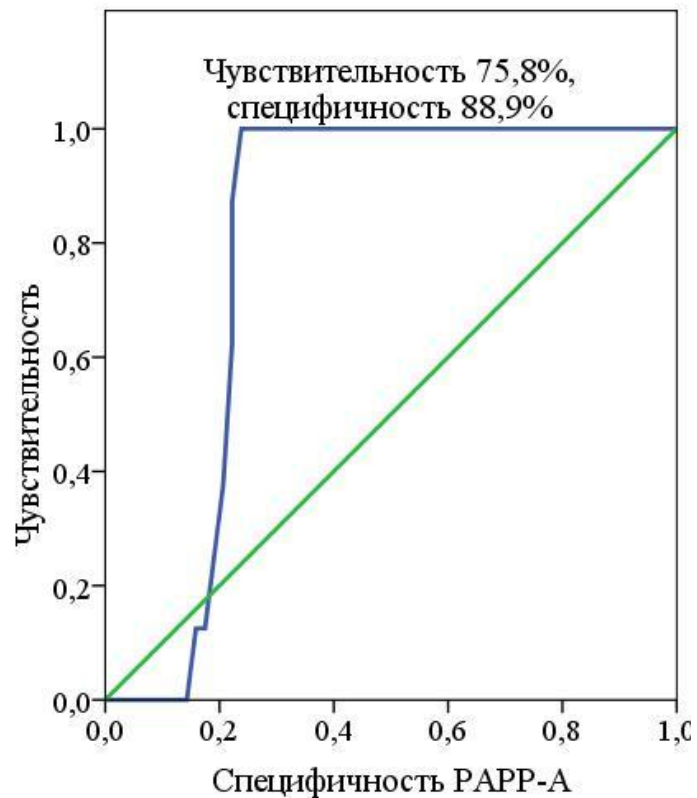


Рисунок 20 - ROC анализ PAPP-A возможности благоприятного для жизни исхода ОКС

ROC анализ IGF-1 благоприятного исхода заболевания показал, что при пороге отсечения 0,5 чувствительность белка равна 80,6%, а специфичность - 88,9%, критерием оценки IGF-1 является значение более 135 нг/мл (рисунок 21).

Прогностическая модель IGF-1 - это качественный классификатор, отражающий прогноз пациентов с ОКС, уровни IGF-1 более 135 нг/мл у пациентов с ОКС могут свидетельствовать о позитивном исходе заболевания, уровни IGF-1 менее 135 нг/мл - неблагоприятный фактор для жизни и заболевания.

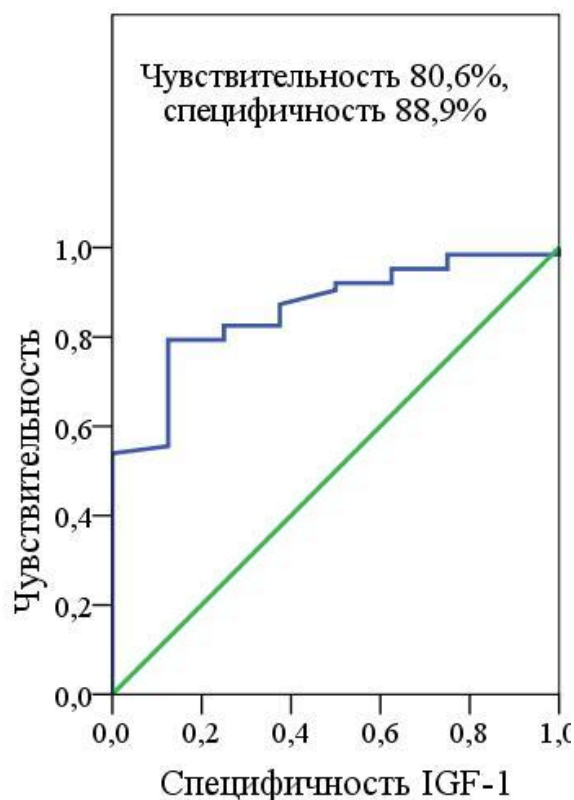


Рисунок 21 - ROC анализ IGF-1 возможности благоприятного для жизни исхода ОКС

У всех пациентов с ОКС при поступлении были признаки острой сердечной сосудистой недостаточности, которую классифицировали по Killip на 4 группы. Анализ плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I в группах сердечной недостаточности показал, что уровни PAPP-A статистически значимо увеличиваются в группах от I до IV Killip (таблица 25).

Статистически значимое повышение уровней PAPP-A отмечено у пациентов с Killip III  $26,31 \pm 11,49$  мМЕ/л, в 3,3 раза выше, чем при Killip I, в 1,5 раз выше, чем при Killip II.

Наибольшие уровни IGF-I у пациентов с Killip II -  $182,82 \pm 50,76$  нг/мл, в 1,2 раза выше, чем при Killip III, в 1,1 раза выше, чем при Killip IV.

Повышение уровней IGF-I при Killip I и II не имеет статистически значимых сравнений.

Таблица 25 - Характеристика уровней PAPP-A и IGF-I в группах Killip

Наименование	Killip I, n=17	Killip II, n=17	Killip III, n=32	Killip IV, n=5
PAPP-A, мМе/л, M±SD	7,94±3,05	17,64±12,96 p1=0,005	26,31±11,49 p1<0,0001 p2=0,02	24,20±12,09 p1=0,0001 p2=0,3 p3=0,7
IGF-I, нг/мл, M±SD	172,45±31,93	182,82±50,76 p1=0,4	156,33±45,90 p1=0,2 p2=0,07	164,52±40,64 p1=0,6 p2=0,4 p3=0,7

Примечание: p1 – сравнение с Killip I, p2 – сравнение с Killip II, p3 – сравнение с Killip III.

С целью стратификации риска смерти и ИМ у пациентов с ОКС в исследовании применяли бальную шкалу Grace, которая может прогнозировать исход в инфаркт миокарда и вероятность летального исхода как период госпитализации, так и в более отдаленный период (6 месяцев) после стационарного лечения (таблица 26) [32].

Исследования прогноза по шкале Grace показали, что у пациентов с ИМ все показатели Grace выше, чем у пациентов с НС. Grace вероятность смерти или инфаркта в период госпитализации при ИМ составили 252,04±42,34 и были в 3 раза выше, чем у пациентов с НС - 83,74±25,63.

Максимальные баллы Grace в 9 случаях летальности - 180,00±21,06.

Таблица 26 - Прогноз по шкале Grace у пациентов с ОКС

Показатели Grace,	ИМ, n=44, M±SD	НС, n=27, M±SD	Летальный исход, n=9, M±SD
Вероятность смерти в период госпитализации по Grace, баллы	170,93±29,27	90,88±23,42 p<0,0001	180,00±21,06
Вероятность смерти в течение 6 месяцев по Grace, баллы	131,56±22,60	77,07±19,34 p<0,0001	----
Вероятность смерти или инфаркта в период госпитализации по Grace, баллы	252,04±42,34	83,74±25,63 p<0,0001	----
Вероятность повторного инфаркта и смерти в течение 6 месяцев по Grace, баллы	207,09±32,85	85,11±23,49 p<0,0001	----

Примечание: ИМ - инфаркт миокарда, НС – нестабильная стенокардия, p - сравнение НС с ИМ.

С целью определения паритета и справедливости прогностической модели IGF-I и PAPP-A проводился корреляционный анализ уровней плазменных концентраций белков с результатами полученными расчетной шкалой Grace. У всех пациентов с ОКС определена связь событий с показателями Grace независимо от



исхода заболевания - уровни плазменных концентраций IGF-I и PAPP-A качественно коррелируют с прогнозом по шкале Grace: отрицательно в случаях IGF-I и положительно в отношении с PAPP-A. Особое внимание уделено пациентам с высоким риском по шкале Grace - пациентам с исходом в ИМ (таблица 27, рисунки 22, 23).

Таблица 27 - Прогностическое значение уровней IGF-I и PAPP-A

Группы исследования	Плазменный фактор	Вероятность смерти в период госпитализации по Grace	Вероятность смерти в течение 6 месяцев по Grace	Вероятность смерти или инфаркта в период госпитализации по Grace	Вероятность повторного инфаркта и смерти в течение 6 месяцев по Grace
ОКС, n=71	IGF-I	r=-0,26 p=0,02	r=-0,28 p=0,01	r=-0,24 p=0,04	r=-0,24 p=0,03
	PAPP-A	r=0,51 p=0,0001	r=0,45 p=0,0001	r=0,63 p=0,0001	r=0,59 p=0,0001
ИМ, n=44	IGF-I	r=-0,38 p=0,01	r=-0,46 p=0,001	r=-0,27 p=0,07	r=-0,34 p=0,02
	PAPP-A	r=-0,14 p=0,33	r=-0,22 p=0,13	r=-0,02 p=0,88	r=-0,12 p=0,42
НС, n=27	IGF-I	r=0,34 p=0,07	r=0,35 p=0,07	r=0,36 p=0,06	r=0,39 p=0,04
	PAPP-A	r=-0,29 p=0,14	r=-0,25 p=0,19	r=-0,23 p=0,24	r=-0,18 p=0,36

Примечание: ОКС – острый коронарный синдром, ИМ – инфаркт миокарда, НС – нестабильная стенокардия.

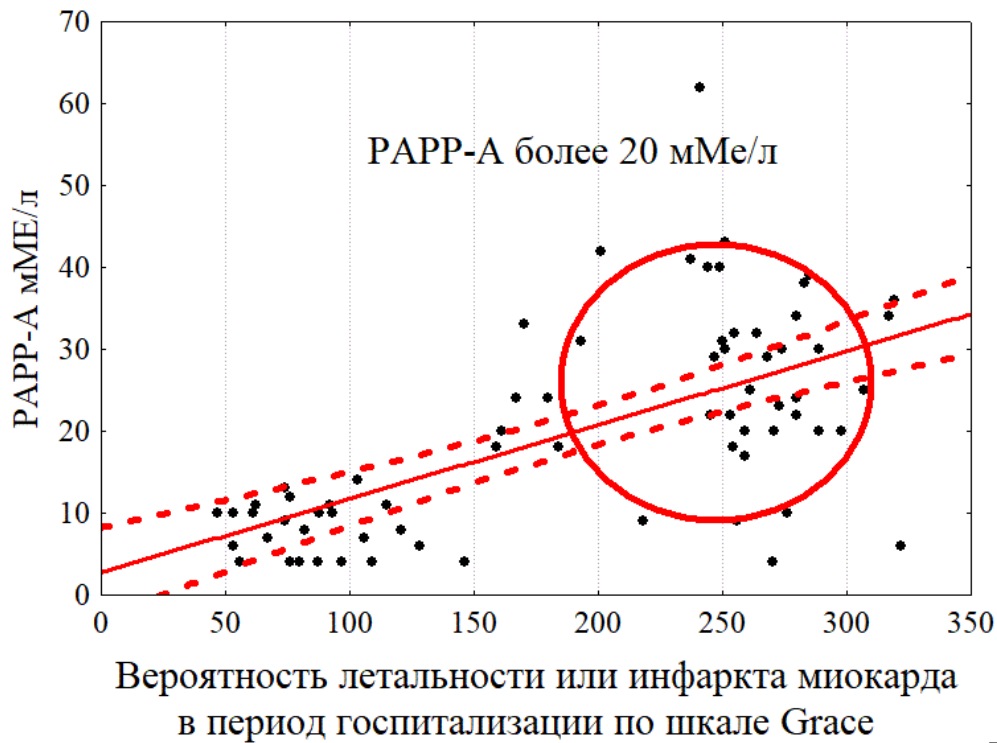


Рисунок 22 - Корреляция уровней PAPP-A с прогнозом Grace вероятности летальности или инфаркта в период госпитализации

В настоящем исследовании выявлено, что уровни PAPP-A у пациентов с ОКС имеют статистически значимые положительные связи средней степени с показателями вероятности летальности и инфаркта по шкале Grace ( $r=0,63$ ,  $p=0,0001$ ): «чем выше уровни PAPP-A у пациентов с ОКС, тем выше вероятность смерти в период госпитализации» (рисунок 22). Неблагоприятным фактором госпитальной летальности явились уровни плазменных концентраций PAPP-A более 20 мМм/л.

Уровни IGF-I при ИМ имеют статистически значимые отрицательными связи средней степени с показателями вероятности шестимесячной летальности по шкале Grace ( $r=-0,46$ ,  $p=0,001$ ): «чем ниже уровни IGF-I у пациентов с ИМ, тем выше вероятность летальности в период 6 месяцев» (рисунок 23). Уровни плазменных концентраций IGF-I менее 150 нг/мл - неблагоприятный фактор полугодовой летальности.

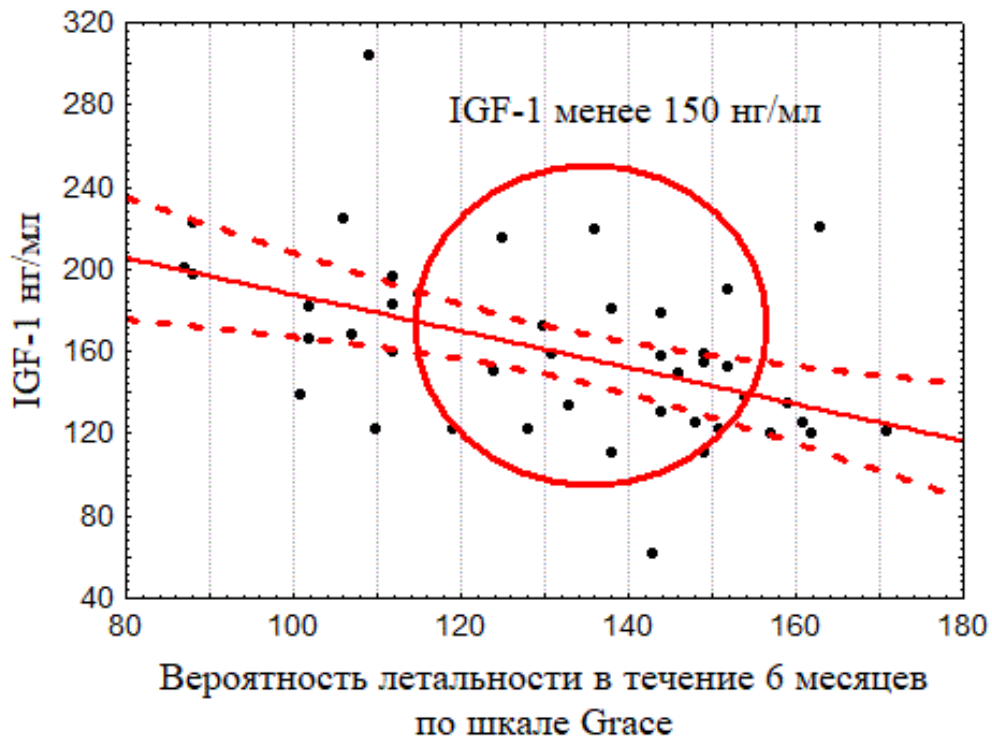


Рисунок 23 - Корреляция уровней IGF-I с вероятностью летальности в течении 6 месяцев по шкале Grace у пациентов с ИМ

Смертность среди пациентов отслеживалась систематически в течении 3 лет после выписки из стационара. Мониторинг проводили посредством диспансерного наблюдения и телефонного контроля территориально отдаленных пациентов.

Таким образом, зарегистрирован у 14 пациентов летальный исход от ИМ, общая летальность составила 23 пациента.

Ретроспективный анализ уровней IGF-I и PAPP-A при ОКС оценивалась с помощью ROC анализа благоприятного исхода через 3 года. Ретроспективный бинарный логистический регрессивный анализ уровней IGF-I и PAPP-A и благоприятного исхода заболевания через 3 года после выписки из стационара приведен в таблице 28.

Таблица 28 - Оценка адекватности прогностической модели через 3 года после выписки из стационара на основе IGF-I и PAPP-A

Наименование	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
PAPP-A	0,9	0,03	<0,0001	0,81	0,96
IGF-I	0,6	0,07	0,035	0,50	0,74

Представленные данные ROC анализа демонстрируют отношение плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I к летальному исходу через 3 года после выписки из стационара.

Определено, что при пороге отсечения 0,5 чувствительность модели PAPP-A равна 91,3%, а специфичность - 87,5%, критерием оценки PAPP-A при летальности от ИМ через 3 года после выписки из стационара является показатель более 22 мМЕ/л (рисунок 24).

Полученные статистические расчеты аналитически отражают прогностические свойства PAPP-A: определяя плазменные концентрации PAPP-A при поступлении в стационар, можно предсказывать неблагоприятный сценарий отдаленного периода после выписки из стационара.

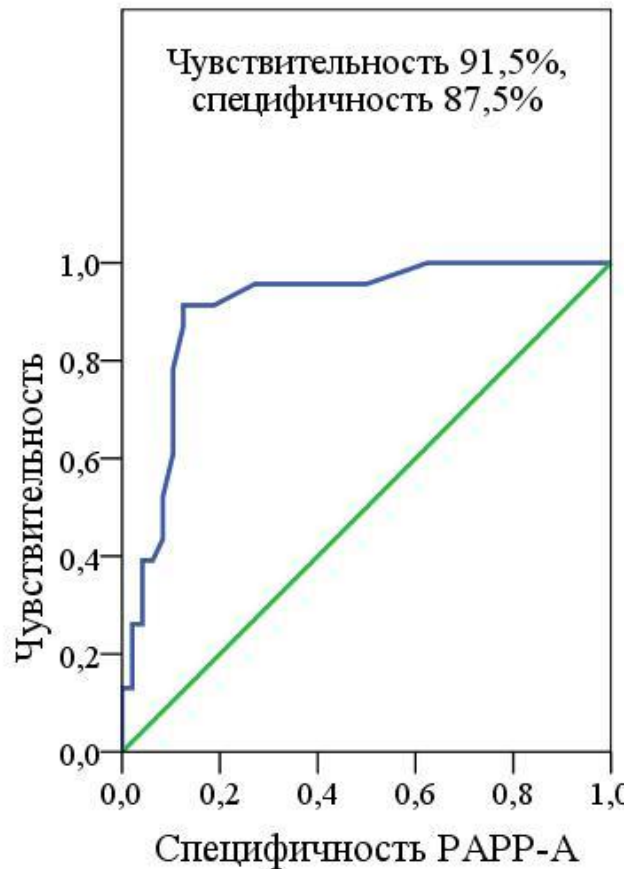


Рисунок 24 - ROC кривая PAPP-A при благоприятном исходе в течении 3 лет после выписки из стационара

Прогностическая модель PAPP-A и благоприятный исход в течение 3 лет после выписки из стационара – качественный классификатор, пациенты с ОКС, у которых уровни PAPP-A более 22 мМе/л имеют высокий риск смерти в течение 3 лет.

Аналогичный анализ выживаемости в течение 3 лет после выписки из стационара с применением уровней IGF-1. Неблагоприятный фактор летальности - плазменная концентрация IGF-1 менее 149,5 нг/мл при пороге отсечения 0,5, чувствительность – 77,1%, а специфичность – 56,5% (рисунок 25).

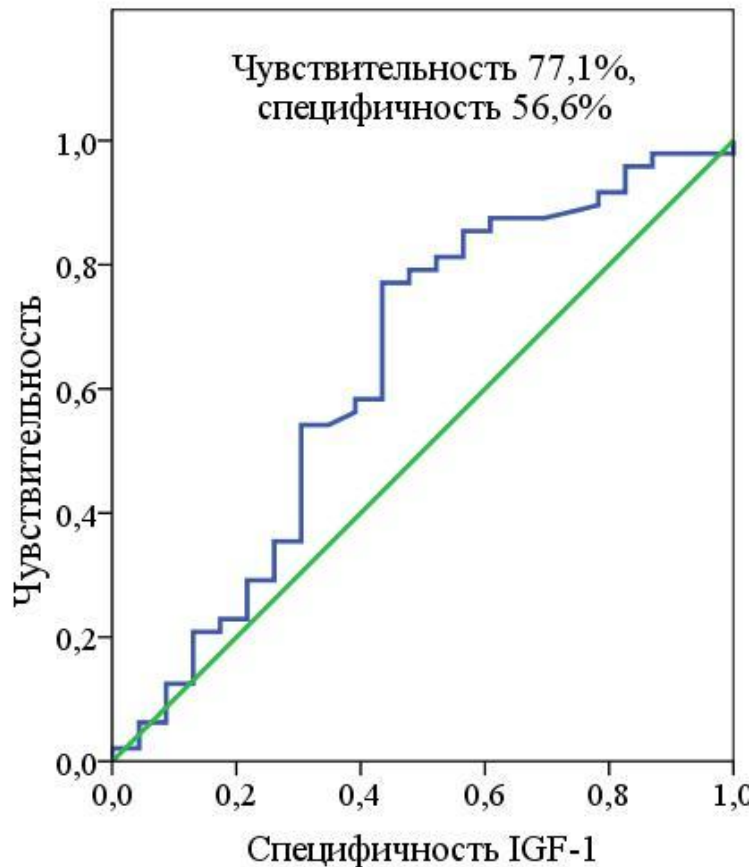


Рисунок 25 - ROC кривая IGF-1 при благоприятном исходе в течении 3 лет после выписки из стационара

Прогностическая модель IGF-1 и благоприятный исход в течение 3 лет после выписки из стационара – основательный классификатор, в котором AUC 0,6: пациенты с ОКС, у которых уровни IGF-1 менее 149,5 нг/мл имеют высокий риск смерти в течение 3 лет.

Ретроспективный трехгодичный анализ выживаемости посредством моделирования методами Каплана - Маера и Хазард продемонстрировал проспективное значение PAPP-A и IGF-1 для пациентов с ОКС (рисунки 26 - 29).

Одновременным форматированием PAPP-A методов Каплаена-Маера и Хазард было установлено стратегическое значение белка - 24 мМе/л.

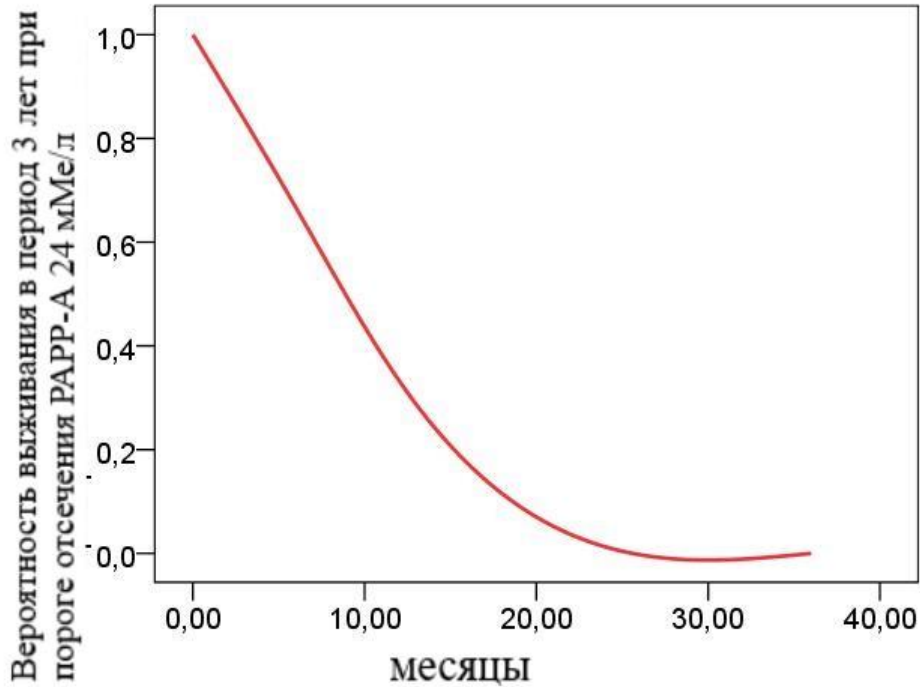


Рисунок 26 - Ретроспективный анализ выживаемости пациентов с ОКС при значении PAPP-A 24 мМе/л по методу Каплана – Маера

Таким образом, при пороге отсечения PAPP-A 24 мМе/л 50% выживаемость пациентов приходится на период 10 месяцев, а минимальная и сведенная к нулю через 1,5 года после ОКС. Летальность после выписки из стационара после ОКС при значении плазменной концентрации PAPP-A 24 мМе/л равностепенно прогрессирует в период до 12 месяцев.

Аналогичный ретроспективный анализ уровней IGF-1, одновременное форматирование IGF-1 методов Каплана-Маера и Хазард, определил денотативный уровень белка - 122,3 нг/мл (рисунки 28,29).

Данные ретроспективного анализа выживаемости и летальности по методам Каплана – Маера и Хзард не конфликтуют между собой и определяют общую неблагоприятную перспективу высоких уровней PAPP-A (24 мМе/л) при ОКС в течение 10 – 12 месяцев после выписки из стационара.

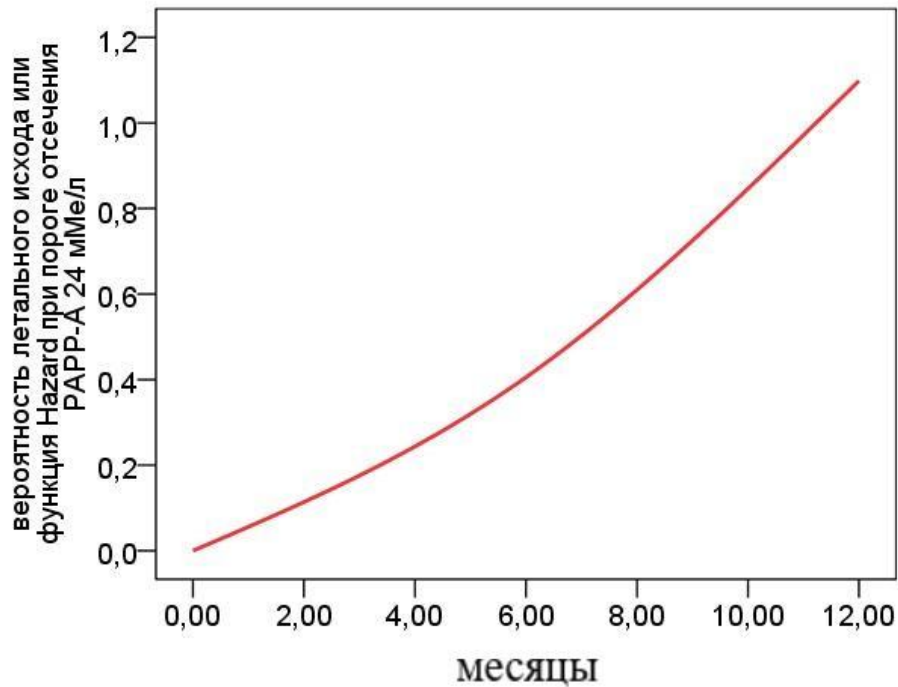


Рисунок 27 - Ретроспективный анализ летальности ОКС при значении PAPPA-A 24 мМе/л по методу Хазард

Таким образом, при пороге отсечения IGF-1 122,3 нг/мл 50% выживаемость пациентов определяется в период 10 месяцев, а минимальная – 20% через 2,5 года после ОКС (рисунок 27).

Приведенные данные графика рисунка 28 также свидетельствуют, что при пороге отсечения IGF-1 122,3 нг/мл летальность равномерно прогрессирует в период до 2 лет после ОКС.

Анализ выживаемости и летальности по методам Каплана – Маера и Хазард выявил наиболее неблагоприятный период для жизни от 10 месяцев до 2,5 лет, определяя при этом наиболее низкие уровни IGF-1 у пациентов с ОКС (рисунок 29).



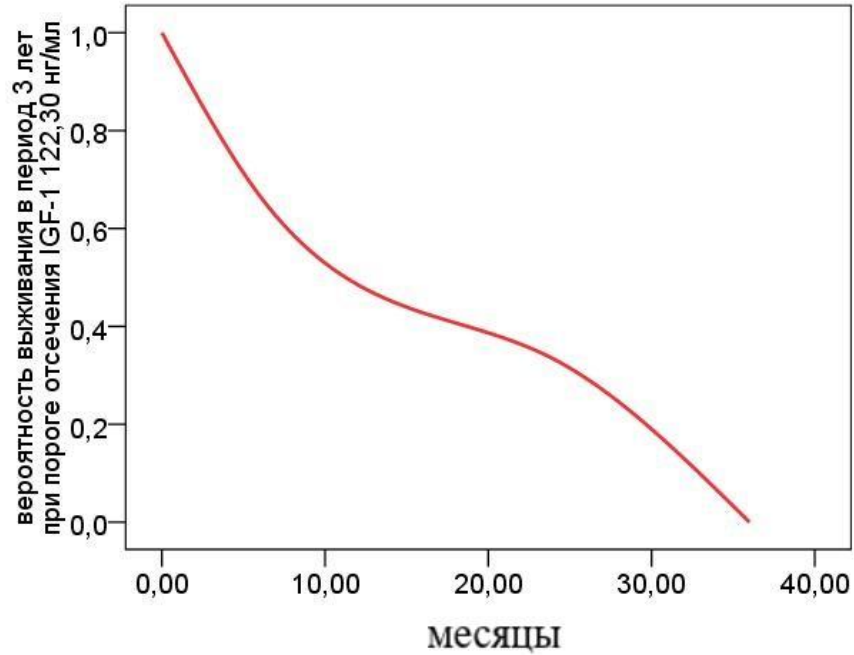


Рисунок 28 - Ретроспективный анализ выживаемости пациентов с ОКС при значении IGF-1 122,3 нг/мл по методу Каплана - Маера

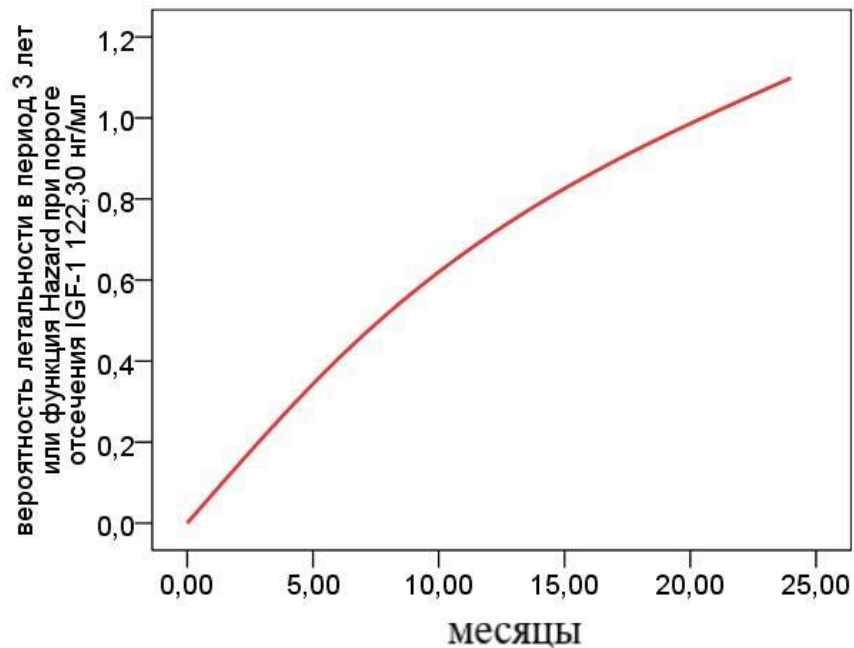


Рисунок 29 - Ретроспективный анализ летальности ОКС при значении при значении IGF-1 122,3 нг/мл по методу Хазард

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В практике неотложной кардиологии базовую часть диагностического процесса ОКС составляют маркеры некроза и острой фазы воспаления - тропонин, ЛДГ1, КФК - МВ, миоглобин и СРБ. Применение кардиоспецифических маркеров в кардиологии целесообразно для выявления очагово - некротического процесса в миокарде.

В настоящее время наиболее специфичное исследование тропонина является обязательным в стандарте оказания медицинской помощи при ОКС. Тропонины более чувствительные и специфичные маркеры некроза миокарда, чем КФК-МВ, ЛДГ1 и миоглобин. Тем не менее, проблема «высокочувствительных» тропонинов - «тропонин-отрицательных больше нет», патогенез РНКС, не исключающий необходимости верификации и исключения других возможных неишемических причин заболевания – явились причиной поиска новых маркеров роста и повреждения при ОКС [4,5,118,129].

Таким образом, современная неотложная помощь при ОКС выдвинула новые требования к лабораторной диагностике острой коронарной патологии – специфичность и достоверность, простота и удобство, экономичность в использовании, и совершенное новаторство за последнее десятилетие – прогнозирование исходов заболевания.

Маркеры некроза, как ретроспективные факторы уже свершившего инфаркта миокарда, праксиологически теряют значимость маркеров прогноза ОКС и не оправдывают цели предотвращения возможного ИМ и летальности от него.

РАРР-А и IGF-I - принципиально новые биохимические маркеры ОКС, изменение плазменных концентраций которых этиотропно связано и обусловлено процессами атеросклероза коронарных артерий и нестабильности атеросклеротических бляшек при острой коронарной патологии.

Многие ученые мира посвятили свои работы исследованию PAPP-A и IGF-I в кардиологии. В литературных источниках (Bayes-Genis A., 2001; Lund J., 2003; Cosin-Sales J., 2008; Шевченко О.П., 2011) [55,81,158,161,] определена роль PAPP-A, как маркера повреждения атеросклеротической бляшки, а специфичность IGF-I обозначена, как «профибриногенный фактор роста», обладающий кардиопротективным эффектом, защищая клетки миокарда от апоптоза (Van Herrde W.L., 2000; Palmén M., 2001) [78,139]. В исследованиях Шпагиной О.В. 2014 года уровень IGF-I представлен, как полезный индивидуальный индикатор в оценке прогноза ИБС и ХСН у пациентов с ожирением [10].

В результате настоящего исследования выявлено, что при ОКС отмечается повышение концентраций PAPP-A и IGF-I по сравнению с группами контроля и сравнения. Полученные результаты не противоречат известным литературным данным - повышение PAPP-A и IGF-I при нестабильности атеросклеротических бляшек у пациентов с коронарной патологией [75,158].

Тем не менее, многие библиографические источники не приводят референтные значения PAPP-A и IGF-I при исходах ОКС в конечные точки (ИМ, НС).

В настоящем исследовании определено статистически значимое повышение уровней плазменных концентраций PAPP-A при ИМ -  $26,72 \pm 11,26$ , что в 3,2 раза выше, чем при НС -  $8,22 \pm 3,15$ . При этом, уровни PAPP-A при НС выше в 4,8 раза и в 2,3 раза, чем у пациентов групп контроля ( $1,72 \pm 0,75$ ) и сравнения ( $3,57 \pm 1,29$ ) соответственно ( $p < 0,05$ ).

Уровни плазменных концентраций IGF-I при НС составили  $179,68 \pm 44,09$ , что в 1,4 раза выше, чем в 9 случаях летального исхода ( $126,06 \pm 15,12$ ). Уровни плазменных концентраций IGF-I при ИМ составили  $159,40 \pm 43,26$ , что в 1,26 раза выше, чем в 9 случаях летального исхода ( $p < 0,05$ ).

В 9 случаях летальности плазменные концентрации IGF-I самые низкие -  $126,06 \pm 15,12$ , что ниже в 1,3 и 1,29 раза в группах сравнения ( $173,63 \pm 8,26$ ) и

контроля ( $163,52 \pm 6,47$ ) соответственно ( $p < 0,05$ ).

Уровни плазменных концентраций IGF-I при НС не являются статистически значимыми в сравнении с уровнями IGF-I в группе сравнения ( $p = 0,39$ ), аналогично, уровни плазменных концентраций IGF-I при ИМ с уровнями IGF-I в контрольной группе ( $p = 0,55$ ).

Уровни плазменных концентраций IGF-I при НС в 1,12 раз выше, чем IGF-I при ИМ, но при этом сравнение не является статистически значимым ( $p = 0,06$ ), и может рассматриваться, как тенденциальность.

Отмечена обратная зависимость уровней плазменных концентраций IGF-I и PAPP-A в 9 случаях летальности: концентрация IGF-I снизилась и составила  $126,06 \pm 15,12$  нг/мл, в то время когда концентрация PAPP-A у данных пациентов была самой высокой -  $27,7 \pm 7,1$  ( $p < 0,05$ ).

В настоящем исследовании определены референтные значения уровней плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I при ИМ и НС. Уровни плазменной концентрации PAPP-A от 14 до 62 мМЕ/л представлены референсом дифференциального диагноза ИМ, а уровни PAPP-A от 4 до 14 мМЕ/л – дистинктивный критерий диагноза НС, при этом чувствительность метода равна 100%, а специфичность – 88,6%.

Литературные источники (Heeschen, С., 2005) описывают повышение уровней плазменной концентрации PAPP-A более 12,6 мМЕ/л, как фактор риска развития ОКС примерно в два раза [158], по другим данным (Шевченко О.П., 2010) стратификационные уровни PAPP-A ниже и составляют 10 мМЕ/л [1].

Определены референтные значения для IGF-1, которые составили при ИМ от 110,4 до 152,4 нг/мл, а при НС 152,4 – 312 нг/мл, при этом чувствительность метода равна 81,5%, а специфичность - 47,7%.

Литературных данных о референтных значениях IGF-1 при ОКС не найдено. Следует отметить, что новаторством данного исследования является комплексное

определение референтных значений PAPP-A и IGF-1 при ОКС, при этом уровни PAPP-A выше, чем литературные данные, но не противоречит им.

В данном исследовании гендерное детерминирование исхода ОКС и гендерные свойства PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС не определяются. Данной теме посвящены литературные источники (Капнер Р.Б., 1984; Khosravi J., 2002; Cosin-Sales, J., 2005) [25,156,165], которые также дают отрицательный результат гендерного детерминирования PAPP-A и IGF-I, и выявлено, что белки определяются у обоих полов, и секретируются полиспектором клеток организма.

В настоящем исследовании аналитически определены отрицательные статистические связи уровней плазменной концентрации IGF-I с возрастом пациента ОКС ( $p=0,01$ ,  $r=-0,3$ ): чем старше пациент с ОКС, тем ниже плазменные концентрации IGF-I. Более низкие концентрации IGF-I у пациентов старшей возрастной группы согласуются с научными исследованиями других авторов (Макдермотт М.Т., 2001; Геннадиник А.Г., 2010) [9,38], которые определяют физиологическое снижение уровней белка пропорционально угасанию гормональной функции.

В литературных данных (Freund G.G., 1993; Georgii-Hemming P., 1996 Yu. Н., 2000) IGF-1- белок, оказывающий стимулирующий эффект процессах регенерации, представляется фактором превращения клетки из «немитогенного» состояния в «митогенное», поэтому анамнез, включающий заболевания сердечно-сосудистой системы, при наличии повышенных уровней плазменных концентраций IGF-1 можно считать благоприятными процессами восстановления структуры и функции клеточного звена [111,113,186].

В настоящем исследовании было установлено, что умеренное снижение СКФ, повышение уровней плазменной концентрации креатинина указывают на ОПП при ОКС (28 – 30%). При этом у пациентов с исходом в НС, плазменные концентрации IGF-1 отрицательно коррелируют с уровнями СКФ по расчетной формуле Cokroft

Cauld ( $p=0,004$ ,  $r=-0,53$ ), а в случаях благоприятного исхода плазменные концентрации IGF-1 положительно коррелируют с уровнями креатинина ( $p=0,0001$ ,  $r=0,53$ ): чем выше уровни IGF-1 при ОКС и выше показатели креатинина крови, ниже СКФ Cockcroft Cauld, тем больше вероятности благоприятного исхода для жизни и в НС.

Одновременное повышение плазменной концентрации IGF-I и умеренное повышение креатинина и снижение СКФ при ОКС может свидетельствовать о системности заболевания и риске ОПП. Повышение уровней плазменных концентраций IGF-1 при ОКС с ОПП - показатель процесса восстановления структуры и функции тканей (почки) и прогностический фактор благоприятного исхода для жизни.

Описания подобного эффекта присутствуют в экспериментах над животными (Miller S., 1992; Ding H., 1993), которые указывали на репаративную роль IGF-1 в почках [125,164]. Другим свидетельством восстановительного процесса структуры и функции в почках является отсутствие корреляции уровней IGF-I и клиренса креатинина в 8 в случаях досуточной летальности ( $p=0,94$ ,  $r=0,03$ ), при этом плазменные концентрации IGF-I самые низкие.

В данном исследовании уровни PAPP-A не выявляют корреляцию с возрастом пациента ОКС. Уровни PAPP-A повышаются во всех случаях ОКС, определяя клиническое значение - это белок острой фазы и нестабильности атеросклеротической бляшки. Данное предположение не противоречит биологической роли PAPP-A - белок повреждения, массивного сосудистого воспаления атерогенной этиологии.

В данном исследовании сателлитное взаимодействие PAPP-A и IGF-I прослеживается во всех случаях исхода в ИМ, при этом плазменные концентрации белков коррелируют между собой ( $p=0,03$ ,  $r=0,32$ ): чем выше уровни плазменных концентраций PAPP-A, тем выше уровни IGF-I. Последовательная активация IGF-I

пропорциональна секреции PAPP-A фибробластами при повреждении атеросклеротической бляшки, поэтому клиническое значение взаимодействия PAPP-A и IGF-I при ОКС – показатели внутрисосудистого деструктивного процесса в атеросклеротической бляшке с каскадом биохимических реакций, отражающих степень выраженности внутрисосудистого поражения и репарации.

Полученные данные не противоречат литературным источникам, однако у исследователей (Qin Q.P., 2005; Wittfooth S., 2007) [141,163], определена положительная корреляционная связь у всех пациентов ОКС, а в настоящем исследовании только у пациентов с исходом в ИМ.

Исследования ОКС в концепции «сердечно – сосудистого континуума» основан на наличии стратификационных анамнестических факторов риска, анализ которых определяет значимые временные параметры заболевания. В частности, отягощенный анамнез по двум нозологиям ИБС и АГ, общей длительностью от 11 до 17 лет, составляют основную группу риска ИМ. Стратификационным фактором риска развития ОКС можно считать длительность АГ от 1,5 лет.

Статистический анализ уровней плазменных концентраций IGF-I выявляет корреляции с длительностью АГ в анамнезе: чем больше период времени АГ и выше уровни плазменных концентраций IGF-I, тем более вероятен исход ОКС в НС ( $p=0,01$ ,  $r=0,48$ ). И наоборот, чем меньше периодичность АГ и меньше уровни плазменных концентраций IGF-I, тем больше вероятность исхода в ИМ ( $p=0,0001$ ,  $r=-0,54$ ).

Длительность в анамнезе ИБС также находит корреляции: «чем больше продолжительность ИБС лет в анамнезе и меньше уровни плазменных концентраций IGF-I, тем более вероятные ИМ и летальность от него» ( $p=0,001$ ,  $r=-0,50$  и  $p=0,04$ ,  $r=-0,67$ ). При этом дебютирование ИБС не исключает вероятность развития ИМ в первый год болезни.

Отягощенный сосудистый анамнез на примере перенесенного ИМ,

последствий ОНМК, фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе способствует более низким уровням PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС. Снижение плазменных концентраций белков на фоне повторных сосудистых атак предполагает снижение потенциала реагирования и репаративной сосудистой активности, однако не имеет статистически значимых связей ( $p > 0,05$ ).

Отличительным свойством PAPP-A является отсутствие корреляций с анамнестическими факторами риска ОКС, что сохраняет специфичность значения белка повреждения и острой фазы.

Литературных данных об исследовании анамнестических свойств PAPP-A и IGF-I не найдено.

Сравнительный анализ PAPP-A и маркеров некроза, острой фазы воспаления показал, что плазменные концентрации PAPP-A, тропонина, ЛДГ1 и СРБ статистически значимо повышаются в первые часы сосудистой атаки.

Уровни плазменных концентраций PAPP-A положительно коррелируют с тропонином ( $p = 0,0001$ ,  $r = 0,67$ ): чем выше плазменные концентрации PAPP-A, тем выше уровни тропонина I. В литературных источниках (Tertti R. 2009; Postnikov A.V., 2012; Terkelsen C.J., 2008) уровни тропонина I и креатинкиназы МВ не коррелируют с уровнем PAPP-A, поэтому авторы призывают относиться к анализу PAPP-A утилитарно [127,146,173]. Тем не менее, патогенез острой коронарной патологии определяет нестабильность атеросклеротических бляшек, в результате которой развивается внутрисосудистый тромбоз и как следствие, острая ишемия и некроз миокарда.

В настоящем исследовании повышение уровней PAPP-A и тропонина I наблюдается в первые 1,5 часа от начала острой коронарной патологии. Максимальные уровни PAPP-A соответствуют 5 часам клинической атаки с последующим спадом и повторным небольшим пиком концентрации в 7-9 часов от начала заболевания. Высокие концентрации тропонина I наблюдаются в течение 10



часов ОКС. Аналогичные уровни PAPP-A и тропонина I во вторую половину первых суток, когда кривые на графиках приобретают вид равномерного плато.

Полученные данные могут свидетельствовать о возможном временном завершении деструктивного процесса, однако уже к концу первых суток значения графиков снова переходят в рост. Повторные подъемы уровней PAPP-A и тропонина I к концу первых суток ОКС определяются массивным внутрисосудистым тромбозом и деструкцией атеросклеротических бляшек по типу «цепной реакции».

В данном исследовании показано, что корреляция уровней PAPP-A и тропонина I в случаях исхода ОКС в ИМ и очевидное изменение плазменных концентраций маркеров повреждения и некроза во времени первых суток от начала заболевания, специфично и достоверно для ОКС.

Атеросклероз - генерализованный процесс, наносящий системное поражение артерий. Дестабилизация атеросклеротических бляшек также носит системный характер и не может быть ограничена в одном конкретном участке сосуда. Часто в медицинской практике встречаются случаи перекрестного кардиоэмболического инсульта и ИМ, в первом случае, эмболизация фрагментов сосудистой стенки сонных артерий является основной причиной заболевания [36]. Поэтому исследования плазменных концентраций PAPP-A не может ограничено только ОКС и не исключает возможности дальнейшего исследования при ОНМК.

Составляя прогноз исхода ОКС, помимо клинических данных оцениваются лабораторно - инструментальные данные обследования. Негативным показателем в неотложной кардиологии являются показатели общей и суточной летальности.

В данном исследовании суточная летальность сопровождается высокими уровнями PAPP-A и массивным сосудистым воспалением, при котором PAPP-A активно коррелирует с уровнями СРБ ( $p=0,04$ ,  $r=-0,71$ ). Корреляция плазменных концентраций PAPP-A и СРБ прослеживается во всех случаях ОКС, но значительно ниже и положительная ( $p=0,05$ ,  $r=0,23$ ). Очевидно клиническое значение СРБ -

гуморальный фактор иммунной системы, секреция которого осуществляется в печени в ответ на воспаление и носит генерализованный характер.

Литературные данные (Li W.P., 2006) описывают стимулирование секреции PAPP-A моноцитами крови посредством СРБ, при этом уточняя, что максимум уровней PAPP-A достигался только через 24 часа [133]. Настоящее исследование не противоречит литературным данным, а указывает на автономность массивного внутрисосудистого воспаления и тромбоза коронарных артерий в первые 24 часа ОКС, где PAPP-A является определенным маркером внутрисосудистой катастрофы.

В исследовании дислипидемии уделялось особое внимание, однако статистических связей плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I с уровнями липидами не выявлено. Исключением является небольшая группа из 9 случаев общей летальности, при этом неблагоприятный прогноз коррелируется уровнями PAPP-A и ЛПВП ( $p=0,001$ ,  $r=-0,89$ ): высокие концентрации PAPP-A, низкие уровни ЛПВП. Снижение ЛПВП является биохимическим показателем дестабилизации и высокой тромбогенной активности атерогенных бляшек в коронарных сосудах.

В 2003 году J.L. Beaudeau [168] в исследованиях дислипидемии также отмечает наличие слабой корреляции уровней PAPP-A с гиперхолестеринемией, а в 2003 году Ceska R. [153] выявил снижение плазменных концентраций PAPP-A на фоне терапии аторвастатином.

В данном исследовании показано, что PAPP-A и IGF-I обладают свойствами прогноза исходов ОКС.

В 63 случаях «суточной выживаемости» повышение уровней PAPP-A и маркеров некроза тропонина, ЛДГ1, оценивается, как стабильно благоприятный фактор исхода в инфаркта миокарда. Своевременное определение маркеров некроза и верификация правильного диагноза определяет алгоритм лечения ОКС, и как следствие, результативность - реперфузия коронарных артерий и «суточная выживаемость».

Повышение плазменных концентраций IGF-I у 63 пациентов «суточной выживаемости» также является стабильно благоприятным фактором, отражающий процессы внутрисосудистой репарации при ОКС.

В неотложной кардиологии стратегически важной задачей является обнаружение групп пациентов с высоким риском развития кардиальных осложнений. И в данном решении применяются стратификационные модели определения риска у пациентов ОКС.

Стратификация риска считается одним из индикаторов качества помощи при ОКС, а для ее проведения применяют стратификационные шкалы TIMI, GRACE, PURSUIT, CADILLAC [47]. Последняя шкала является наиболее точной, однако применяется при направлении больных на ЧКВ.

В отечественной литературе активно освещаются программы контроля качества исполнения рекомендованных мероприятий по оказанию медицинской помощи пациентам с ОКС, разработанные методами алгоритмизации клинико-анатомических критериев целесообразности васкуляризации коронарных сосудов при атеротромбозе.

Следует привести данные исследований (Попова Ю.В., 2014) индикатора «Потребность в ЧКВ у больных ОКС», результатами которого являются: либо потребность в ЧКВ присутствует, либо сомнительная или отсутствует. Индикатор «Потребность в ЧКВ у больных ОКС» присутствует у 57,9%, сомнительный – 18,5%, отсутствует – 4,2% и не определен – 19,4%. Следовательно, у пациентов с ОКС необходимо рассматривать возможность проведения ЧКВ во всех случаях, чтобы сократить количество неопределенности в целесообразности коронарной реваскуляризации [50].

В настоящее время медицинская наука занимается поиском и изучением новых прогностических моделей, на основе биохимических маркеров с возможностью долгосрочного прогноза заболевания и выживаемости.

Исследования А.В. Паниной в 2014 году выявляют корреляцию уровней Д - димера, натрийуретического пептида, гликемии, лейкоцитов с возможностью неблагоприятного исхода ОКС. По данным автора, уровни Д - димера более 500нг/мл, натрийуретического пептида более 100 нг/мл и гликемии более 6,1 ммоль/л являются неблагоприятными факторами атеротромбоза у пациентов с ОКС, при этом высокие показатели натрийуретического пептида определяют прогноз повторной госпитализации с ОКС в полугодовой период [46].

В настоящем исследовании алгоритмизированный анализ уровней плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I представлен в аспекте изучения прогностических свойств белков. При этом аналитически построена прогностическая модель ОКС с плазменными протеинами PAPP-A, IGF-I, которая определяет вероятность исхода заболевания в период госпитализации и долговременный прогноз летальности в течение 3 лет после ОКС.

В настоящем исследовании, анализ госпитальной летальности по методу Каплана – Маера определил уровни IGF-1 более 160 нг/мл и PAPP-A менее 18 мМе/л, как благоприятный фактор выживаемости в период госпитализации ( $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что анализ Каплана – Маера не учитывает многофакториальность ОКС и степень реабилитационного потенциала на амбулаторном этапе. Поэтому в создании прогностической модели на основе PAPP-A, IGF-I необходимо было учитывать другие аксиальные прогностические шкалы – баллы Grace, классификация Killip у пациентов с ОКС.

Анализ прогноза плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I на основе классификации острой сердечной недостаточности по Killip показал, что уровни плазменных концентраций PAPP-A статистически значимо увеличиваются в группах от I до IV ( $p < 0,05$ ), повышение уровней плазменных концентраций IGF-I не имеет статистических связей, но может рассматриваться как тенденция.

Острая сердечная недостаточность развивается на фоне массивного

внутрисосудистого тромбоза и степень ее тяжести коррелирует с уровнями белков, чем выше уровни белковых факторов роста и повреждения, тем выше классификатор Killip.

Статистический анализ уровней плазменных концентраций PAPP-A и баллов Grace при ОКС определил наличие положительных корреляций с показателями вероятности летальности и инфаркта по шкале Grace в период госпитализации ( $p=0,0001$ ,  $r=0,63$ ): чем выше уровни PAPP-A, тем выше вероятность летальности и инфаркта миокарда по шкале Grace в период госпитализации. При этом, неблагоприятным фактором госпитальной летальности явились уровни плазменных концентраций PAPP-A более 20 мМЕ/л.

Уровни плазменных концентраций IGF-I у пациентов с ИМ содержат отрицательные корреляции с показателями Grace полугодовой летальности ( $p=0,001$ ,  $r=-0,46$ ): чем ниже уровни IGF-I, тем выше показатели шестимесячной летальности по шкале Grace. Таким образом, уровни плазменных концентраций IGF-I менее 150 нг/мл - неблагоприятный фактор полугодовой летальности.

Преимуществом ROC анализа являются точные прогностические способности. ROC анализ госпитальной летальности определяет более низкие уровни плазменных концентраций IGF-1 - менее 135 нг/мл, и высокие уровни плазменных концентраций PAPP-A – 24 мМЕ/л и выше.

Ретроспективный ROC анализ летальности в течение 3 лет после выписки из стационара содержит проспективное значение белков и определяет более высокие уровни плазменных концентраций IGF-1 - 149,5 нг/мл, и уровни плазменных концентраций PAPP-A – 22 мМЕ/л и выше.

Ретроспективный трехгодичный анализ выживаемости Каплана – Маера и Хазард одновременным форматированием PAPP-A было установлено стратегическое значение белка - 24 мМЕ/л, при котором 50% выживаемость пациентов приходится на период 10 месяцев после ОКС.

Аналогично трехгодичный анализ уровней IGF-1 определил денотативный уровень белка - 122,3 нг/мл и аналогичный 50% летальный исход в период 10 месяцев после ОКС.

Литературных данных о прогнозировании исхода ОКС на основании комплексного исследования плазменных концентраций IGF-I и PAPP-A нет, но результаты настоящего исследования не противоречат выводам ученых (Шевченко О.П., 2010; Lund J., 2003; Wlazel, R., 2013), которые первые выявили статистические закономерности между повышенными уровнями PAPP-A летальностью в период госпитализации [1,81,185].

## ВЫВОДЫ

1. Плазменные концентрации IGF-I и PAPP-A у пациентов с острым коронарным синдромом статистически значимо отражают острый атеротромботический процесс. Максимальные концентрации PAPP-A у пациентов с инфарктом миокарда и во всех случаях летального исхода. У пациентов с нестабильной стенокардией повышение концентрации PAPP-A умеренное. У пациентов групп контроля и сравнения концентрации PAPP-A не отличаются, не изменяются. Плазменные концентрации IGF-I максимальные у пациентов с нестабильной стенокардией, самые низкие во всех случаях летального исхода.

2. Определены референтные значения PAPP-A и IGF-I при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии. Плазменная концентрация PAPP-A 14 - 62 мМЕ/л является критерием дифференциального диагноза инфаркта миокарда, при нестабильной стенокардии - 4 - 14 мМЕ/л. Чувствительность метода равна 100%, а специфичность – 88,6%.

Определены референтные значения для IGF-1, которые составили плазменные концентрации IGF-1 при инфаркте миокарда 110,4 - 152,4 нг/мл, а при нестабильной стенокардии 152,4 – 312 нг/мл. Чувствительность метода равна 81,5%, а специфичность - 47,7%.

3. В исследовании выявлено, что уровни IGF-I и PAPP-A обладают прогностическим значением и коррелируют с показателями прогноза по шкале Grace. Повышение уровней PAPP-A у пациентов с острым коронарным синдромом – неблагоприятный прогностический фактор инфаркта миокарда и летальности в период госпитализации (более 18 мМЕ/л), а снижение уровней IGF-I у пациентов с инфарктом миокарда (менее 150 нг/мл) – неблагоприятный прогностический фактор полугодовой летальности после острой коронарной патологии.

Методом логистической регрессии определены уровни риска госпитальной летальности - IGF-1 менее 135 нг/мл и PAPP-A выше 24 мМЕ/л; определен риск 50%

летальности после острого коронарного синдрома - при PAPP-A 24 мМе/л и более  
50% выживаемость пациентов в течение 10 месяцев, при IGF-1 122,3 нг/мл и менее  
50% летальность в аналогичный период.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Изменение уровней плазменных концентраций PAPP-A и IGF-I статистически значимо в группе острой коронарной патологии. PAPP-A и IGF-I - белковые факторы роста и повреждения, диагностическое значение которых: PAPP-A - анализатор нестабильности атеросклеротической бляшки при острых коронарных событиях, IGF-I - маркер сосудистой репарции.

2. С целью усовершенствования диагностики острой коронарной патологии и ранней верификации инфаркта миокарда (IGF-I менее 152,4 нг/мл, PAPP-A более 14 мМе/л) необходимо проведение исследования плазмы крови на IGF-I и PAPP-A у пациентов с подозрением на острый коронарный синдром.

3. С целью прогнозирования исхода заболевания уровни IGF-I и PAPP-A, определяющие риск инфаркта миокарда и смерти от него как в период госпитализации, так и в более отдаленный период после острой коронарной патологии: повышение плазменных концентраций PAPP-A и полярное снижение плазменных концентраций IGF-I - неблагоприятные факторы летальности при остром коронарном синдроме.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ - Артериальная гипертензия  
АД - Артериальное давление  
АЛТ - Аланинаминотрансфераза  
АСТ - Аспартатаминотрансфераза  
БЦА - Брахицефальная артерия  
ВСА - Внутренняя сонная артерия  
ГЛЖ - Гипертрофия левого желудочка  
ЕОК - Европейское общество кардиологов  
ИБС - Ишемическая болезнь сердца  
ИМ - Инфаркт миокарда  
Ингибиторы АПФ - Ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора  
ИМТ - Индекс массы тела  
КИМ - комплекс интима медиа  
КДР - Конечный диастолический размер  
КСР - Конечный систолический размер  
КФК - Суммарная креатинкиназа  
КФК-МВ - Креатинфосфокиназа МВ фракции  
ЛЖ - Левый желудочек  
ЛДГ1 - Лактатдегидрогеназа фракция 1  
ММЛЖ - Масса миокарда левого желудочка  
ИММЛЖ - Индекс массы миокарда левого желудочка  
НС - Нестабильная стенокардия  
ОКС - Острый коронарный синдром  
ОНМК - Острое нарушение мозгового кровообращения  
ОТС - Относительная толщина стенок левого желудочка

ОПП - Острое повреждение почек

СРБ - С реактивный белок

ССЗ - Сердечно – сосудистые заболевания

УО - Ударный объем

ФВ - Фракция выброса

РНКС - Резорбционно-некротический синдром

ТЗСЛЖ - Толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП - Толщина межжелудочковой перегородки

ФНО-а - Фактор некроза опухоли -а

ХСН - Хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ - Чрезкожное коронарное вмешательство

ЭКГ - Электрокардиограмма

ЭХО-КС - Эхокардиоскопия

АСС/АНА - Американский колледж кардиологии / Американское общество сердца

СКФ - EPI (СКФ) - Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI

СКФ -MDRD (СКФ) - Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD- MDRD

IGF-1 - Инсулиноподобный фактор роста 1

Grace - Шкала оценки исходов острого коронарного синдрома

PAPP-A - Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А и уровни маркеров воспаления у больных с ишемической болезнью сердца [Текст] / О.П. Шевченко [и др.] // Вестник РГМУ. - 2010. - №1. - С.34 – 40.
2. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А при (РАРР-А) при васкулопатии трансплантированного сердца [Текст] / О.П. Шевченко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2011. - №2. - С. 46 - 51.
3. Березин, А.Е. Биологические маркеры при хронической сердечной недостаточности: реальность, перспективы [Текст] / А.Е. Березин // Сердечная недостаточность. - 2013. №1. - С.5 - 10.
4. Вельков, В.В. Высококчувствительное измерение кардиальных тропонинов: тест, который спасает жизни [Текст] / В.В. Вельков // Проблемы эндокринологии. - 2011. - №4. - С.37 - 47.
5. Вельков, В.В. Революция в кардиологии: высококчувствительное измерение кардиальных тропонинов: «тропонин - отрицательных больше нет» [Текст] / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. - 2011. - № 4 (40). - С. 24 - 43.
6. Волеводз, Н.Н. Гормон роста и сердечно – сосудистая система [Текст] / Н.Н. Волеводз // Клинико-лабораторный консилиум. - 2012. - № 1(41). - С.47 - 52.
7. Гафаров, В.В. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое исследование инфаркта миокарда в России (1977-2001) [Текст] / В.В. Гафаров, А.В. Гафарова, М.Ю. Благинина // Кардиология. - 2005. - № 8. - С. 48 - 50.
8. Гафаров, В.В. Смертность от острого инфаркта миокарда (эпидемиологическое исследование на основе программ. ВОЗ Регистр острого инфаркта миокарда [Текст] / В.В. Гафаров, М. Ю. Благинина // Кардиология. - 2012. – № 5. - С. 49 - 50.

9. Геннадиник, А.Г. Роль инсулиноподобного фактора роста-I в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения [Текст] / А.Г. Геннадиник, А.А. Нелаева // Ожирение и метаболизм. - 2010. - №2. - С.13.

10. Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста-1 в прогнозе течения ишемической болезни у пациентов с ожирением [Текст] / О.В. Шпагина [и др.] // Ожирение и метаболизм. - 2014. - №4. - С. 33-40.

11. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертензии [Текст] / Р.Д. Курбанов [и др.] // Кардиология. - 2003. - №: 7. - С. 61 - 64.

12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации по артериальной гипертензии [Текст] / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова // Кардиологический вестник. - 2015. - №1. - С. 6 - 8.

13. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов [Текст] / М.Я. Руда [и др.]. - М., 2015. - 95с.

14. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов [Текст] / М.Я. Руда [и др.]. - М., 2013. - 152с.

15. Динамика содержания гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 в крови больных декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, как маркер прогноза и эффективности терапии [Текст] / В.В. Дронова [и др.] // Сердечная недостаточность. - 2013. - №6(14). - С. 329 - 333.

16. Ена, Л. М. Роль гемодинамических и гуморальных факторов в патогенезе миокардиального фиброза у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и фибрилляции предсердий [Текст] / Л.М. Ена, Л.В. Бевзюк // Проблемы старения и долголетия. - 2013. - №22(4). - С. 365 - 379.

17. Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации январь - июнь 2015 [Электронный ресурс] / Федеральная служба государственной статистики. - Режим доступа: [http://www.gks.ru/free\\_doc/2015/demo/edn06-15.html](http://www.gks.ru/free_doc/2015/demo/edn06-15.html)

18. Журавлева, Л.В. Инсулиноподобный фактор роста-1 и ремоделирование миокарда у больных с артериальной гипертензией [Текст] / Л.В. Журавлева, О.Н. Ковалева // Украинский Кардиологический журнал. - 2006. - №5. - С. 32 - 37.

19. Завьялова, Ю.В. Структурно-функциональные взаимоотношения сердца больных акромегалией с характером артериальной гипертензии [Текст] / Ю.В. Завьялова, Н.Н. Боровков, О.В. Занозина // Медицинский альманах. - 2014. №5,(35). - С. 134 - 137.

20. Закирова, А.Н. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом [Текст] / А.Н. Закирова, Е.З. Фаткуллина, Н.Э. Закирова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. - № 9(1). - С. 35 - 39.

21. Зяблов, Ю.И. Многолетние тренды заболеваемости, смертности и летальности от острых коронарных катастроф в открытой популяции Томска. Результаты наблюдения по программе «Регистр острого инфаркта миокарда» в период 1984-1998 годов [Текст] / Ю.И. Зяблов, С.А. Округин, С.Д. Орлова // Кардиология. - 2001. - № 7. - С. 54.

22. Инсулиноподобный фактор роста - 1 и ремоделирование миокарда у пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом [Текст] / А.Н. Закирова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2015. - № 11(5). - С. 489 - 495.

23. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда и как это влияет на смертность в

стационаре [Текст] / С.Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2012. - №8 (5). - С. 681 - 684.

24. Капелько, В.И. Диастолическая дисфункция [Текст] / В.И. Капелько // Кардиология. - 2011. - № 1. - С.79 - 90.

25. Капнер, Р.Б. Инсулиноподобные факторы роста, или соматомедины - новое семейство пептидных биорегуляторов / Р.Б. Капнер, А.А. Булатов // Успехи современной биологии. - 1984. - Т. 97, № 2.- С. 225 - 240.

26. Каюмова, Г.Х. Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А - анализатор нестабильности атеросклеротической бляшки при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // Атеросклероз и дислипидемии. - 2016. - Т.23, № 2. - С. 65 - 73.

27. Каюмова, Г.Х. Возрастные и гендерные особенности показателей белковых факторов роста и повреждения при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // Казанский медицинский журнал. - 2016. - Т. 97, №4. - С. 507 – 513.

28. Каюмова, Г.Х. Инсулиноподобный фактор роста - 1 при остром повреждении почек у пациентов с коронарной патологией [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // Ульяновский медико - биологический журнал. - 2016. - № 3. - С. 59 - 66.

29. Каюмова, Г.Х. Клиническое значение белковых факторов роста и повреждения у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] / Г.Х. Каюмова, В. А. Разин // Российский кардиологический журнал. - 2016. -№12 (140). - С. 53–57.

30. Каюмова, Г.Х. Клиническое значение инсулиноподобного фактора роста-1 при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2016 . - № 4. - С. 52 - 59.

31. Каюмова, Г.Х. Особенности проявления факторов риска в гендерных

группах острого коронарного синдрома [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // Ульяновский медико - биологический журнал. - 2017. - № 1. - С. 8 - 15.

32. Каюмова, Г.Х. Прогностическое значение данных анамнеза, белковых факторов роста и повреждения при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // Медицинский академический журнал. - 2016. – Т.16, № 1. - С. 82 - 90.

33. Каюмова, Г.Х. Ремоделирование сердца и компенсаторная роль правого предсердия у пациентов с острым коронарным синдромом [Текст] / Г.Х. Каюмова, В. А. Разин // Медицинский академический журнал. - 2017. – Т.17, № 1. - С. 51-58.

34. Каюмова, Г.Х. Факторы роста и повреждения: их прогностическое значение при остром коронарном синдроме [Текст] / Г.Х. Каюмова, В.А. Разин // Ульяновский медико - биологический журнал. - 2016. - № 2. - С. 35 - 45.

35. Коваль С.Н. Особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы и уровень ИФР-1 в крови больных мягкой и умеренной гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом [Текст] / С.Н. Коваль, Л.В. Масляева, Л.А. Резник // Журнал АМН Украины. - 2008. - №3. - С. 505-516.

36. Кузнецов, А.Н. Современные подходы к антитромботической терапии у больных с кардиоэмболическим инсультом [Текст] / А.Н. Кузнецов, О.И. Виноградов, Н.В. Рыбалко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2013.- №2. - С. 28–39.

37. Лабораторные критерии риска развития ишемического инсульта у больных с тяжелым атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии [Текст] / Л.Н. Соловьева [и др.] // Лабораторная служба. - 2016. - №2. - С. 6-14.

38. Макдермотт, М. Т. Секреты эндокринологии [Текст] / М.Т. Макдермотт. - СПб.: Бином, Невский Диалект, 2001. – 464 с.

39. Мангилева Т.А. Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста у взрослых пациентов с артериальной гипертензией [Текст] / Т.А. Мангилева //



Российский кардиологический журнал.- 2015. - №4. - С. 43 - 48.

40. Мангилева Т.А. Метаболические и гемодинамические эффекты системы гормон роста - инсулиноподобный фактор роста [Текст] / Т.А. Мангилева, Н.Х. Гафарова // Терапевтический архив. - 2015. - Т.87 (12). - С. 128 - 133.

41. Метелица, В.И. Эпидемиология и профилактика ишемической болезни сердца [Текст] / В. И. Метелица, Н.А. Мазур. - М.: Медицина, 1976. - 168с.

42. Наиболее значимые регистры острых коронарных синдромов, GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/default.aspx>

43. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) [Текст] / В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. - 2006. – Т.8, № 2.- С. 1 - 35.

44. Оганов, Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики: Федеральный справочник [Текст] / Р. Г. Оганов. - М., 2010. - 257 с.

45. Орлова, С.Д. Многолетние тренды заболеваемости, смертности и летальности от острых коронарных катастроф в открытой популяции Томска. Результаты наблюдения по программе «Регистр острого инфаркта миокарда» в период 1984 - 1998 годов [Текст] / С.Д. Орлова // Кардиология. - 2001. - № 7. - С. 54.

46. Панина, А.В. Прогностическая значимость комплекса биохимических показателей как маркера повторных атеротромботических событий у больных с острым коронарным синдромом [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Панина Арина Викторовна. - Саратов, 2014. - 161 с.

47. Панина, А.В. Современный подход к стратификации риска у больных с острым коронарным синдромом [Текст] / А.В. Панина, Я.П. Довгалевский, Н.Ф. Пучиньян // Скорая медицинская помощь.- 2012.-№ 4.- С.37-45.

48. Перепеч, Н.Б. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика,

лечение, реабилитация [Текст] / Н.Б. Перепеч // Кардиосоматика. - 2016. - №1 (1). - С. 70 - 81.

49. Пономарева, Е.А. Обработка статистических данных инфаркта миокарда в Оренбурге [Текст] / Е.А. Пономарева, Э.И. Аметова // Молодой ученый. - 2016. - №4. - С. 292 - 295.

50. Попова, Ю.В. Оценка степени выполнения клинических рекомендаций по чрезкожным коронарным вмешательствам у больных острым коронарным синдромом [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Попова Юлия Викторовна. - Саратов, 2014. - 162 с.

51. Пронин, В.С. Инсулиноподобные ростовые факторы в клинической практике: биологическая роль и перспективы использования [Текст] / В.С. Пронин, Д.Е. Колода, Е.В. Чаплыгина // Клиницист. - 2008. - № 1. - С. 18 - 27.

52. Разин, В.А. Миокардиальный фиброз и инсулиноподобный фактор роста - 1 при артериальной гипертензии, связь со структурно - функциональными изменениями сердца [Текст] / В.А. Разин, Р.Х. Гимаев, Е.В. Мовчан // Терапевт. - 2012. - № 3. - С. 4 - 8.

53. Российский статистический ежегодник, 2016г год [Электронный ресурс]/Федеральная служба государственной статистики. - Режим доступа: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc\\_1135087342078](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1135087342078)

54. Руководство национальной академии клинической биохимии по лабораторной медицинской практике использования биохимических маркеров при остром коронарном синдроме и сердечной недостаточности [Текст] / Р.Г. Кристенсон [и др.] // Лабораторная диагностика. - 2008. - № 1(17). - С. 13 - 32.

55. Шевченко, О.П. Роль PAPP-A в развитии повреждения атеросклеротической бляшки у больных ишемической болезнью сердца [Текст] / О.П. Шевченко // Российский кардиологический журнал. - 2011. - №2 (88). - С. 65 -

66.

56. Шлякто, Е.В. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертонии [Текст] / Е.В. Шлякто, О.М. Моисеева // Артериальная гипертензия. - 2002. - №2. - С. 45-49.

57. Шушанов, С.С. Роль инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) типа и некоторых других членов системы IGF/инсулин в прогрессии множественной миеломы [Текст] / С.С. Шушанов // Российский биотерапевтический журнал. - 2012. - Т.11, № 3. - С. 71 - 80.

58. Эрлих, А. Д. Регистры острых коронарных синдромов, их виды, характеристики и место в клинической практике [Текст] / А.Д. Эрлих // Актуальные вопросы кардиологии. - 2012. - №4. С. 31 - 39.

59. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive vs. Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive vs. selective invasive management in patients with non - ST-segment elevation acute coronary syndrome [Text] / P. Damman [et al.] // The Journal of the American College of Cardiology. - 2010. - Vol.55, №9. - P. 858 - 864.

60. A 24-hour comparison of serum growth hormone concentrations in patients with heart failure versus healthy controls [Text] / B. Duncan [et al.] // Pharmacotherapy Journal. - 2003. - Vol. 23, № 2. - P. 147 - 152.

61. A critical role for IGF-II in memory consolidation and enhancement [Text] / D. Y. Chen [et al.] // Nature Journal. - 2011. -Vol. 469 (7331). - P. 491 - 497.

62. A new equation to estimate glomerular filtration rate [Text] / A.S. Levey [et al.] // Annals of Internal Medicine. - 2009. - Vol. 150, № 9. - P. 604 - 612.

63. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Writing committee to revise the 2002 guidelines for the management of patients with Unstable

Angina/Non-ST elevation Myocardial Infarction) [Text] / J.L. Anderson [et al.] // The Journal of the American College of Cardiology. - 2007. – Vol. 50. - P. 150 - 157.

64. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology [Text] / American Heart Association task force on practice guidelines // Circulation. - 2007. - Vol. 116. - P. 148 - 304.

65. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention) [Text] / S.C. Jr. Smith [et al.] // The Journal of the American College of Cardiology. - 2006. - Vol.47. – P.1 - 121.

66. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone [Text] / S.D. Anker [et al.] // The Journal of the American College of Cardiology - 2001. - Vol. 38, № 2. - P. 443 - 452.

67. Age-specific trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Australia [Text] / A.J. Dobson [et al.] // The American Journal of Epidemiology.- 1981. - Vol.113. - P. 404 - 412.

68. Aging-related changes in IGF-II and c-fos gene expression in the rat brain [Text] / E. Kitraki [et al.] // The International Journal of Developmental Neuroscience. - 1993. - Vol.11. - P.1 - 9.

69. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials [Text] / M.L. Donoghue [et al.] // The Journal of the American College of Cardiology. - 2012. - Vol.60, №2. - P. 106 - 111.

70. Anker, S.D. Chronic heart failure as a metabolic disorder [Text] / S.D. Anker, F.O. Al-Nasser // Heart Failure Monitor. - 2000. - Vol. 1, № 2. - P. 42 - 49.

71. Anversa, P. Aging and longevity: the IGF-1 enigma [Text] / P. Anversa //

Circulation Research. - 2005. - Vol.97, №5. - P. 411 - 414.

72. Associations of age-dependent IGF-1 SDS with cardiovascular diseases and risk conditions: cross-sectional study in 6773 primary care patients [Text] / H.J. Schneider [et al.] // The European Journal of Endocrinology. - 2008. - Vol.158, № 2. - P. 153 - 61.

73. Bailey, K. Tropomyosin: a new asymmetric protein component of the muscle fibril [Text] / K. Bailey // The Biochemical Journal. - 1964. - Vol.43. - P. 271 - 279.

74. Baserga, R. Cell cycle and growth control [Text] / R. Baserga, R. Rubin // Critical reviews in eukaryotic gene expression. - 1993. - Vol.3, №1. - P. 47 - 61.

75. Bayes-Genis, A. The insulin-like growth factor axis. A review of atherosclerosis and restenosis [Text] / A. Bayes-Genis, C.A. Conover, R.S. Schwartz // Circulation Research. - 2000. - Vol.86 - P. 125 - 130.

76. Body mass index and waist circumference predict both 10-year nonfatal and fatal cardiovascular disease risk: study conducted in 20,000 Dutch men and women aged 20-65 years [Text] / I. Van Dis [et al.] // European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation.- 2009. - Vol. 16, №6. - P. 729 - 734.

77. Bunn, R.C. Insulin-like growth factor binding protein proteolysis [Text] / R.C. Bunn, J.L. Fowlkes // Trends in Endocrinology & Metabolism.- 2003. - Vol.14. - P. 176 - 181.

78. Cardiac remodeling after myocardial infarction is impaired in IGF-1 deficient mice [Text] / M. Palmén [et al.] // Cardiovascular Research.- 2001. - Vol.50. - P. 516 - 524.

79. Characterization of a teleost insulin-like growth factor II (IGF-II) gene: evidence for promoter CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) sites, and the presence of hepatic C/EBP [Text] / M.J. Shablott [et al.] // Molecular Marine Biology and Biotechnology. - 1998. - Vol.7. - P. 181 - 190.

80. Characterization of four pregnancy - associated plasma proteins [Text] / T. M. Lin [et al.] // The American Journal of Obstetrics and Gynecology. - 1974. - Vol. 118. - P.

223 - 236.

81. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation [Text] / J. Lund [et al.] // *Circulation*. - 2003. - Vol.108. - P. 1924 - 1926.

82. Clemmons, D.R. Factors controlling blood concentration of somatomedin C [Text] / D.R. Clemmons, J.J. Van Wyk // *Clinics in endocrinology and metabolism*. - London: Saunders, 1984. - Vol.13. - P. 113 - 143.

83. Clinical characteristics, prevalence, and in-hospital outcomes of heart failure among acute coronary syndrome patients in the United Arab Emirates [Text] / A. Shehab [et al.] // *BMC Research Notes*. - 2012. - Vol. 5, № 1. - P. 534.

84. Colao, A. The GH-IGF-1 axis and the cardiovascular system: clinical implications. Review article [Text] / A. Colao // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. - 2008. - Vol. 69, № 3. - P. 347 - 358.

85. Complex of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein [Text] / M.T. Overgaard [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. - 2003. - Vol. 278, № 4. - P. 2106 - 2117.

86. Conover, C.A. Differential regulation of pregnancy-associated plasma protein-A in human coronary artery endothelial cells and smooth muscle cells growth hormone [Text] / C.A. Conover, S.C. Harrington, L.K. Bale // *Growth Hormone & IGF Research*. - 2008. - Vol. 18, №3. - P. 213 - 220.

87. Consuegra-Sanchez, L. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and cardiovascular risk [Text] / L. Consuegra-Sanchez, S. Fredericks, J.C. Kaski // *Atherosclerosis*. - 2008. - Vol.12. - P. 123 - 126.

88. Daughady, W.H. Insulin-like growth factors I and II, peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations [Text] / W.H. Daughady, P.Rotwein // *Endocrine Reviews*. - 1989. - Vol.10. - P. 68 - 91.

89. Decline in Rates of Death and Heart Failure in Acute Coronary Syndromes,

1999-2006. [Text] / K.A.A. Fox [et al.] // The Journal of the American Medical Association. - 2007. - Vol.297. - P. 1892 - 1900.

90. Deficient insulin-like growth factor i in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation [Text] / J. Niebauer [et al.] // The Journal of the American College of Cardiology. - 1998. - Vol. 32, № 2. - P. 393 - 397.

91. Development: early-pregnancy origins of low birth weight [Text] / G.C. Smith [et al.] // Nature journal. - 2002. - Vol.417. - P. 916.

92. Devereux, R. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method [Text] / R. Devereux, N. Reichek // Circulation. - 1977. - Vol .55. - P. 613 - 18.

93. Does growth hormone play a role in chronic heart failure? [Text] / M. Volterani [et al.] // Heart Failure Monitor.- 2002. - Vol. 3, № 2.- P. 60 - 64.

94. Donaghy, A.J. Insulin-like growth factor bioactivity and its modification in growth hormone resistant states [Text] / A.J. Donaghy, R.C. Baxter // Baillieres Clinical Endocrinology Metabolism. - 1996. - Vol. 10, № 3. - P. 421 - 446.

95. Ebashi, S. Troponin as the Ca-receptive protein in the contractile system [Text] / S. Ebashi, F. Ebashi, A. Kodama // The Journal of Biochemistry. - 1967. - Vol.62. - P. 137 - 138.

96. Ebashi, S. A. Actinin, a new structural protein from striated muscle. I. Preparation and action on actomyosin-ATP interaction [Text] / S. Ebashi, F. Ebashi // The Journal of Biochemistry. - 1965. - Vol. 58. - P. 7 - 12.

97. Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure [Text] / I.S. Anand [et al.] // Circulation. - 1989. - Vol. 80, № 2. - P. 299 - 305.

98. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management

of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation [Text] / C.W. Hamm [et al.] // The European Heart Journal - 2011. - Vol.32.- P. 2999 - 3054.

99. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [Text] / Ph.G. Steg [et al.] // European Heart Journal. - 2012. - Vol.33. - P. 2569 - 2619.

100. ESH/ESC 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] / G. Mancia [et al.] // Journal of Hypertension. - 2013. - Vol. 31, №7. - P. 1281 - 1357.

101. Estimating glomerular filtration rate (GFR) in diabetes: The performance of MDRD and CKD-EPI equations in patients with various degrees of albuminuria [Text] / M.V. Lovrencic [et al.] // Clinical Biochemistry.- 2012. - Vol. 8. - P. 82.

102. Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor [Text] / M.T. Overgaard [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. - 2000. - Vol. 275 (40). - P. 31128 - 31133.

103. Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry) [Text] / R.J. Goldberg [et al.] // The American Journal of Cardiology.- 2002. - Vol.89. - P. 791 - 796.

104. Early-onset growth hormone deficiency results in diastolic dysfunction in adult-life is prevented by growth hormone supplementation. Growth Horm IGF [Text] / L. Groban [et al.] // Growth Hormone & IGF Research. - 2011. - Vol.2. - P.81 - 88.

105. Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease I. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive vs. a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study [Text] / B.Lagerqvist [et al.] // Lancet. - 2006. - Vol. 368 (9540). - P.998 - 1004.



106. Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Text] / B.Spencer [et al.] // Circulation. - 2008. - Vol.117. - P. 261 - 295.

107. For the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go [Text] / K.A. Eagle [et al.] // The European Heart Journal. - 2008. - Vol. 29. - P. 609-617.

108. For the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. Arch. [Text] / C. B. Granger [et al.] // Internal medicine. - 2003. - Vol.163. - P. 2345 - 2353.

109. For the GRACE Investigators. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) [Text] / G.Steg [et al.] // The American Journal of Cardiology.- 2002. - Vol.90. - P. 358 - 363.

110. For the GRACE Investigators. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) [Text] / A. Avezum [et al.] // The American Heart Journal. - 2005. - Vol.149. - P. 67 - 73.

111. Freund, G.G. Insulin and IGF-1 increase mitogenesis and glucose metabolism in the multiple mye-loma cell line, RPMI 8226 [Text] / G.G. Freund, D.T. Kulas, R.A. Mooney // The Journal of Immunology.- 1993. - Vol.151. - P. 1811-1820.

112. Gender Disparities in the Presentation, Management and Outcomes of Acute Coronary Syndrome Patients: Data from the 2nd Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE-2) [Text] / A. Shehab [et al.] // Public Library of Science One. - 2013. - Vol.8, № 2. - P. 5508.

113. Georgii-Hemming, P. Insulin-like growth factor I is a growth and survival

factor in human multiple myeloma cell lines [Text] / P. Georgii-Hemming, H.J. Wiklund, O. Ljunggren // *Blood*. - 1996. - Vol.88. - P. 2250 - 2258.

114. Gliklich, R.E. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Text] / R.E. Gliklich. - Berlin, 2010. – 348 p.

115. Growth hormone secretion in heart failure [Text] / A. Giustina [et al.] // *Minerva Endocrinology*. - 2003. - Vol. 28, № 1. - P. 1-11.

116. Hawkes, C. The insulin-like growth factor-II/mannose-6-phosphate receptor: structure, distribution and function in the central nervous system [Text] / C. Hawkes, S. Kar // *Brain Research Reviews*. - 2004. - Vol.44. - P. 117 - 140.

117. Heart Disease and Stroke Statistics. A Report From the American Heart Association [Text] / D. Mozaffarian [et al.] // *Circulation*. - 2015. - Vol.132. - P. 323.

118. High sensitive troponin immunoassays: navigating between the scylla and charybdis [Text] / G. Lippi [et al.] // *Advances in Clinical Chemistry*. - 2012. - Vol. 58 - P. 1 - 29.

119. Hormonal profile in patients with congestive heart failure [Text] / P.E. Kontoleon [et al.] // *The International Journal of Cardiology*.- 2002. - Vol. 87. - P. 189 - 193.

120. Hoste, E.A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis [Text] / E.A. Hoste, G. Clermont, A. Kersten // *Critical Care Medicine*. – 2006. - Vol.10, № 3. – P.73.

121. Immunofluorometric point of - care assays for the detection of acute coronary syndromerelated noncomplexed pregnancy-associated plasma protein A [Text] / S.Wittfooth [et al.] // *Clinical Chemistry*. - 2006. - Vol.52, № 9. - P. 1794 - 1801.

122. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a metaanalysis [Text] / M. Petretta [et al.] // *The International Journal of Cardiology*. - 2008. - Vol. 3. - P. 23 - 28.

123. Increased abundance of insulin/insulinlike growth factor-I hybrid receptors in

skeletal muscle of obese subjects is correlated with in vivo insulin sensitivity [Text] / M. Federici [et al.] // Journal Clinical Endocrinology Metabolism. - 1998. - Vol.83, №8. - P. 2911 - 2915.

124. Increased pregnancy-associated plasma protein-A as a marker for peripheral atherosclerosis: results from the Linz Peripheral Arterial Disease Study [Text] / T.Mueller [et al.] // Clinical Chemistry. - 2006. - Vol.52, № 6. - P. 1096 -10103.123

125. Insulin-like growth factor I accelerates recovery from ischemic acute tubular necrosis in the rat [Text] / S. B. Miller [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - 1992. - Vol. 89, № 24. - P. 11876 - 11880.

126. Insulin-like growth factor-1 sustains stem cell mediated renal repair [Text] / B. Imberti [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. - 2007. - Vol.18, № 11. - P. 2921 - 2928.

127. Intravenous administration of low molecular weight and unfractionated heparin elicits a rapid increase in serum pregnancy-associated plasma protein-A [Text] / R. Terzani [et al.] // Clinical Chemistry. - 2009. - Vol.55. - P.1214 - 1217.

128. Involvement of insulin-like growth factors-I and - II and their receptors in medroxyprogesterone acetate-induced growth of mouse mammary adenocarcinomas [Text] / P.V. Elizalde [et al.] // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. - 1998. - Vol.67. - P. 305 – 317.

129. Jaffe, A.S. Troponin-past, present, and future [Text] / A.S. Jaffe // Current problems in cardiology. - 2012. - Vol.37, № 6. - P. 209-228.

130. Kawachi, S.I. Circulating Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 are associated with early carotid atherosclerosis [Text] / S.I. Kawachi // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2005. - Vol.25, № 3. - P. 617-621.

131. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury [Text] / J.A.

Kellum [et al.] // *Kidney International*. - 2012. - Vol. 2. - P. 126.

132. Killip, T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients [Text] / T. Killip, J. T. Kimball // *The American Journal of Cardiology*. - 1967. - Vol.20. - P. 457 - 64.

133. Li, W.P. Effects of C-reactive protein and tumor necrosis factor-alpha on mRNA expression of pregnancy-associated plasma protein-A in monocytes [Text] / W.P. Li, F.S. Gu, S.Q. Jia // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. - 2006. - Vol.34, № 12. - P. 1117 - 1121.

134. Lo, J.H. CCAAT/enhancer binding protein  $\beta$ 2 is involved in growth hormone-regulated insulin-like growth factor-II gene expression in the liver of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [Text] / J. H. Lo, T.T. Chen // *Endocrinology*. - 2001. - Vol.151. - P. 2128 - 2139.

135. Low serum insulin-Like growth factor-I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population case-control study [Text] / I. A. Jun [et al.] // *Circulation*. - 2002. - Vol.106, № 8. - P. 939 - 944.

136. Macrae, F. Scientists find key chemical that could boost memory and end the misery of Alzheimer's [Electronic resource] / F. Macrae // *Daily Mail (London)*. - URL: <http://www.dailymail.co.uk/health/article-1350791/Alzheimers-Scientists-key-chemical-IGF-II-boost-memory.html>.

137. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology [Text] / Ph. G. Steg [et al.] // *European Heart Journal*. - 2008. - Vol.29. - P. 2909 - 2945.

138. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation [Text] / F. Van de Werf [et al.] // *The European Heart Journal*. - 2008. - Vol.29. - P.2909 - 2945.

139. Markers of apoptosis in cardiovascular tissues: focus on Annexin V [Text] /

W.L. Van Herrde [et al.] // Cardiovascular Research.- 2000. - Vol.45. - P. 549 - 559.

140. Meyers, D.E. Controversies regarding the effects of growth hormone on the heart [Text] / D.E. Meyers, R.C. Cuneo // Mayo Clinic Proceedings.- 2003. - Vol. 78, № 12. - P. 1521 - 1526.

141. Molecular distinction of circulating pregnancy-associated plasma protein A in myocardial infarction and pregnancy [Text] / Q.P. Qin [et al.] // Clinical Chemistry. - 2005. - Vol. 51. - P. 75 - 83.

142. Morrow, D.A. Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease [Text] / D.A. Morrow // Circulation. - 2010. - Vol.121. - P. 2681 - 2691.

143. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort [Text] / C.J. Terkelsen [et al.] // The European Heart Journal.- 2005. - Vol.26. - P. 18 - 26.

144. Neuroendocrine and metabolic effects of acute ghrelin administration in human obesity [Text] / F. Tassone [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. - 2003. - Vol.88. - P. 5478 - 5483.

145. Neuroendocrine response to standing and mild exercise in patients with untreated severe congestive heart failure and chronic constrictive pericarditis [Text] / R. Ferrari [et al.] // Heart Journal. - 1996. - Vol.76, № 1. - P. 50 - 55.

146. N-terminal and C-terminal fragments of IGFBP-4 as novel biomarkers for short-term risk assessment of major adverse cardiac events in patients presenting with ischemia [Text] / A.B. Postnikov [et al.] // Clinical Biochemistry. - 2012. - Vol.45, № 7-8. - P. 519 - 524.

147. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO Consultation [Electronic resource]. – Geneva: World Health Organization, 2000.- 252 p.- (WHO Technical Report Series, No. 894). - Mode of access: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO TRS\\_ 894.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_894.pdf), accessed 25.06.2017

148. On behalf of the GRACE Investigators. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) [Text] / K.A.A. Fox [et al.] // Heart Journal. - 2007. - Vol. 93. - P. 177 - 182.

149. On behalf of the GRACE Investigators. Relationship of treatment delays and mortality in patients undergoing fibrinolysis and primary percutaneous coronary intervention. The Global Registry of Acute Coronary Events [Text] / B. K. Nallamothu [et al.] // Heart Journal. - 2007. - Vol.93. - P. 1552 -1555.

150. On the nomenclature of the somatomedins and insulin-like growth factors [Text] / W.H. Daughady [et al.] // Endocrinology. - 1987. - Vol.121. - P. 1911 - 1912.

151. Optimisation of sandwich ELISA based on monoclonal antibodies for the specific measurement of pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) in acute coronary syndrome [Text] / M. Rossen [et al.] // Clinical Biochemistry. - 2007. - Vol. 40, № 7. - P. 478 - 484.

152. PAPP-A as a marker of increased long-term risk in patients with chest pain [Text] / P.A. Kavsak [et al.] // Clinical Biochemistry. - 2009. - Vol.42. - P. 1012 - 1018.

153. PAPP-A, a novel marker of unstable plaque, is not influenced by hypolipidemic treatment in contrast to [Text] / R. Ceska [et al.] // Atherosclerosis. - 2003. - Vol.166. - P. 195 - 196.

154. PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque [Text] / X. P. Li [et al.] // Medical Hypotheses.- 2008. - Vol .70, № 3. - P. 597 - 599.

155. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction [Text] / R.W. Yeh [et al.] // The New England Journal of Medicine.- 2010. - Vol.362, №21. - P. 55 - 65.

156. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease [Text] / J. Khosravi [et al.] // Clinical Biochemistry. - 2002. - Vol.35. - P. 531 - 538.

157. Pregnancy-associated plasma protein A and its endogenous inhibitor, the proform of eosinophil major basic protein (proMBP), are related to complex stenosis morphology in patients with stable angina pectoris [Text] / J. Cosin-Sales [et al.] // *Circulation*. - 2004. - Vol.109. - P. 1724 - 1728.

158. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes [Text] / A. Bayes-Genis [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. - 2001. - Vol. 345, №14. - P. 1022 - 1029.

159. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes [Text] / C. Heeschen [et al.] // *The Journal of the American College of Cardiology*. - 2005. - Vol.45. - P. 229 - 237.

160. Primary Coronary Angioplasty vs.Thrombolysis-2 Trialists Collaborators G. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis-2 trial [Text] / J.R. Timmer [et al.] // *The Archives of Internal Medicine*. - 2007. - Vol.167, № 13. – P. 1353 - 1359.

161. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and proform of eosinophil major basic protein (proMBP) levels in patients with chronic stable angina pectoris [Text] / L. Consuegra-Sanchez [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. - 2008. - Vol.391, № 1-2. - P. 18 - 23.

162. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes [Text] / S. Savonitto [et al.]// *The Journal of the American Medical Association*.- 1999. - Vol.281. - P.707 - 713.

163. Qin, Q.P. Measurement and clinical significance of circulating PAPP-A in ACS patients [Text] / Q.P. Qin, S. Wittfooth, K. Pettersson// *Clinica Chimica Acta*. - 2007. - Vol. 380. - P. 59 - 67.

164. Recombinant human insulin-like growth factor-I accelerates recovery and reduces catabolism in rats with ischemic acute renal failure [Text] / H. Ding [et al.] //

The Journal of Clinical Investigation. - 1993. - Vol. 91, № 5. - P. 2281 - 2287.

165. Relationship among pregnancy-associated plasma protein-A levels, clinical characteristics, and coronary artery disease extent in patients with chronic stable angina pectoris [Text] / J. Cosin-Sales [et al.] // The European Heart Journal.- 2005. - Vol.26, №20. - P. 2093 - 2098.

166. Rubin, R. Insulin-like growth factor -1 receptor: Its role in cell proliferation, apoptosis, tumorigenicity [Text] / R. Rubin, R. Baserga // Laboratory Investigation. - 1995. - Vol. 73, № 3. - P. 311 - 331.

167. Schoenle, E. Effects of insulin on glucose metabolism and glucose transport in fat cells of hormone-treated hypophysectomized rats: evidence that growth hormone restricts glucose transport [Text] / E. Schoenle, J. Zapf, E.R. Froesch // Endocrinology. - 1979. - Vol.105, № 5. - P. 1237 - 1242.

168. Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk [Text] / J.L. Beaudoux [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2003. - Vol.23. - P. 7 - 10.

169. Sharma, K. Coronary Artery Disease in Women [Text] / K. Sharma // Global Heart. - 2013. - Vol. 8, №2. - P. 105 - 112.

170. Socio economic crisis and mortality. Epidemiological testimony of the financial collapse of Argentina [Text] / E.P. Gurfinkel [et al.] // Thrombosis Journal. - 2005. - Vol.3. - P.22.

171. Strom, B.L. Pharmacoepidemiology [Text] / B.L. Strom, S.E. Kimmel, S. Hennessy. – London: Classical Mechanics, 2012. - 976 p.

172. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology [Text] / M. Roffi [et al.] // European Heart Journal. -2016. - Vol.37. – P. 267 - 315.



173. Temporal course of pregnancy-associated plasma protein-A in angioplasty-treated ST-elevation myocardial infarction patients and potential significance of concomitant heparin administration [Text] / C.J. Terkelsen [et al.] // The American Journal of Cardiology. - 2009. - Vol.103. - P. 29 - 35.

174. The control of proliferation, survival and apoptosis in human multiple myeloma cells in vitro [Text] / K. Nilsson [et al.] // Current Topics in Microbiology and Immunology. - 1999. – Vol. 246. - P. 325 -332.

175. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009-GRACE [Text] / K.A.A. Fox [et al.] // Heart Journal. - 2010. - Vol.96. – P. 1095 - 1101.

176. The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes [Text] / K.A.A. Fox [et al.] // The American Heart Journal. - 2001. - Vol.141. - P. 190 - 199.

177. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic functions in brain [Text] / V.C. Russo [et al.] // Endocrine Reviews.- 2005. - Vol. 26. - P. 916 - 943.

178. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004 [Text] / L. Mandelzweig [et al.] // The European Heart Journal.- 2006. - Vol.27. - P. 2285 - 2293.

179. Thygesen, K. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction [Text] / K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White // The European Heart Journal .– 2007. - Vol.28 , № 20. - P.2525-38.

180. Tietz, N.W. Clinical guide to laboratory tests [Text] / N.W. Tietz; ed.: Alan N.B. Wu.- 4-th ed. – New York (USA): W.B. Saunders Company, 2006. – 1798 p.

181. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in

the SYNTAX trial [Text] / A.P. Kappetein [et al.] // The European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. - 2013. - Vol.43, № 5. - P. 1006 - 1013.

182. Ungvari, Z. The emerging role of IGF-1 deficiency in cardiovascular aging: recent advance [Text] / Z. Ungvari, A. Csiszar // The journals of gerontology. Series A or Biological sciences and medical sciences. - 2012. - Vol. 67, № 6. - P. 599 - 610.

183. Van den Berghe, G. Endocrine evaluation of patients with critical illness [Text] / G. Van den Berghe // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.- 2003.- Vol. 32, № 7. - P. 11 - 19.

184. Wald, N. J. First trimester biochemical screening for Down's syndrome [Text] / N. J. Wald, A. Kennard, D. Smith // Annals of Medicine.- 1994. - Vol.26 , № 1. - P. 23 - 29.

185. Wlazel, R. N. Examination of serum pregnancy-associated plasma protein A clinical value in acute coronary syndrome prediction and monitoring [Text] / R. N.Wlazel, J. Rysz, M. Paradowski // Archives of Medical Science. – 2013. - Vol. 9, № 1.- P. 14-20.

186. Yu, H. Role of insulin-like growth factor family in cancer development and progression [Text] / H. Yu, T. Rohan // Journal of the National Cancer Institute. - 2000. - Vol. 92. - P. 1472-1489.